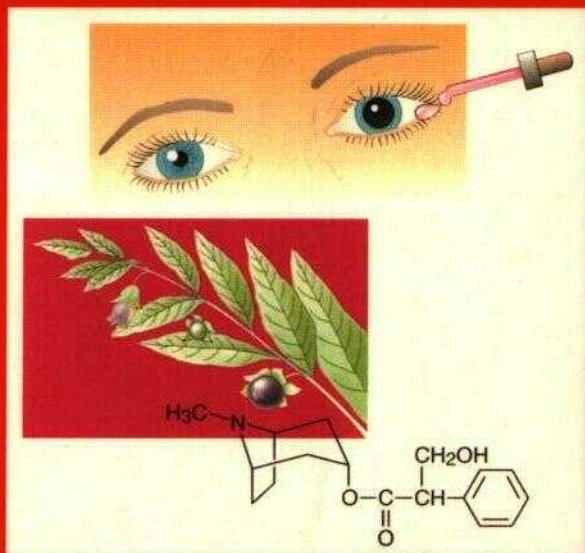


# ATLAS DE POCHE DE PHARMACOLOGIE

2<sup>ème</sup> édition

HEINZ LÜLLMANN - KLAUS MOHR - ALBRECHT ZIEGLER



Médecine - Sciences  
Flammarion

Enfin un livre qui met la pharmacologie à la portée de tous les étudiants et la rend limpide !

Concis, clair, exhaustif, et actuel, cet atlas de poche couvre en 380 pages et 161 planches couleurs, l'ensemble de la pharmacologie, depuis les principes de base de la distribution, du mode d'action et de l'excrétion des différentes substances jusqu'au mécanisme d'action des médicaments et leurs principales applications thérapeutiques. Les auteurs abordent même, dans des chapitres de toxicologie, les toxiques et leurs antidotes.

Dans cette nouvelle édition, de nouvelles molécules ont été introduites et décrites, comme par exemple les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II ; ont été également ajoutées de nouvelles planches consacrées à l'inhibition de la synthèse du cholestérol, à la modulation des réactions immunitaires et au traitement de l'asthme.

La présentation côte à côte de l'image et du texte facilite l'accès aux données pharmacologiques souvent perçues comme abstraites et arides et fait de cet atlas de poche un ouvrage particulièrement attrayant et compréhensif pour les étudiants. Il est l'outil idéal pour réviser et réussir l'examen de pharmacologie.

FM 2119-01-I



Venez découvrir notre site  
[www.medecine-flammarion.com](http://www.medecine-flammarion.com)

## CHEZ LE MÊME ÉDITEUR

**Aide-mémoire de pharmacologie**, Jean-Luc Eighozi, Dominique

**Chronobiologie et chronothérapie, heure optimale d'administration des médicaments**, Alain Reinberg, Gaston L. Michael Smolensky

**Les 200 médicaments essentiels**, Maurice Rapin

**Toxicologie clinique**, Chantai Bismuth, Frédéric Joseph Baud, Conso, Jean-Pierre Fréjaville, Robert Gamier

**Thérapeutique dermatologique**, Louis Dubertret

**Thérapeutique rhumatologique**, Thomas Bardin, Daniel Kuntz

**Les maladies systémiques**, Marcel-Francis Kahn, André P. Pelletier, Olivier Meyer, Jean-Charles Piette

**Traité de médecine**, Pierre Godeau, Serge Herson, Jean-Charles

**Traité de médecine interne Cecil**, J.C. Bennett, P. Plum

**La Petite encyclopédie médicale Hamburger**, Michel Leporrier

## DANS LA COLLECTION « Atlas de poche »

**Anatomie**, 3 volumes, W. Kahle, H. Leonhardt, W. Platzer

**Anatomie en coupes sériées TDM-IRM**, 2 volumes, T.B. Mølgaard

**Physiologie**, Stefan Silbernagel, Agamemnon Despopoulos

**Histologie**, Wolfgang Kühnel

**Biochimie**, Jan Koolman, Klaus-Henrich Röhme

**Embryologie**, Ulrich Drews

**Génétique**, Eberhard Passarge

**Méthodes d'analyse**, Georg Schwedt

1<sup>re</sup> édition 1991

2<sup>e</sup> tirage 1995

2<sup>e</sup> édition 1998

2<sup>e</sup> tirage 2001

Pour recevoir le catalogue Flammarion Médecine-Sciences,  
il suffit d'envoyer vos nom et adresse à  
**Flammarion Médecine-Sciences**  
4, rue Casimir-Delavigne  
75006 PARIS

# Atlas de poche de pharmacologie

Heinz Lüllmann, Klaus Mohr,  
Albrecht Ziegler

2<sup>e</sup> édition française

Traduction de l'allemand de

Dominique Duval

Docteur es Sciences

Directeur de recherches CNRS

Centre Cyseron, Cyclotron biomédical de Caen

161 planches de Jurgen Wirth

Médecine-Sciences  
Flammarion

4, rue Casimir-Delavigne, 75006 **Paris**



Pr émérite Heinz Lüllmann  
Département de Pharmacologie  
Université de Kiel. Allemagne

Dr Klaus Mohr  
Institut pharmaceutique,  
Service de Pharmacologie  
et Toxicologie  
Université de Bonn. Allemagne

Pr Albrecht Ziegler  
Département de Pharmacologie  
Université de Kiel. Allemagne

Réalisation des illustrations

Pr Jiirgen Wirth  
Unité d'arts plastiques  
École Supérieure Technique,  
Darmstadt. Allemagne-

Les marques déposées ne sont **pas** signalées par un signe particulier. En l'absence d'une telle indication, il ne faudrait pas conclure que le titre *d'Atlas de Poche* corresponde à une marque libre,

Tous les droits de reproduction de cet ouvrage et de chacune de ses parties sont réservés. Toute utilisation en dehors des limites définies par la loi sur les droits d'auteurs est interdite et passible de sanctions sauf accord de l'éditeur. Ceci vaut en particulier pour les photocopies, les traductions, la prise de microfilms, le stockage et le traitement dans des systèmes électroniques.

© 1990,1996 Georg Thieme Veriag.  
Rüdigerstraße 14, D-70469 Stuttgart,  
Germany

Traduction autorisée de l'édition allemande parue sous le titre *Taschenatlas der Pharmakologie*, publiée par Georg Thieme Veriag.

Pour l'édition française,  
ISBN 2-257-12119-8

© 1991, 1998 Flammarion  
Printed in France

**Remarque importante !** comme chaque connaissance, la médecine est en développement permanent. La recherche et la pratique clinique élargissent nos connaissances, surtout en ce qui concerne les traitements et l'utilisation des médicaments. Chaque fois que sera mentionnée dans cet ouvrage une concentration ou une application, le lecteur peut être assuré que les auteurs, l'éditeur et l'imprimeur ont consacré beaucoup de soins pour que cette information corresponde rigoureusement à **l'état de l'art au moment de l'achèvement de ce livre.**

L'éditeur ne peut cependant donner aucune garantie en ce qui concerne les indications de dose ou de forme d'administration. Chaque **utilisateur** est donc **invité** à examiner avec soin les notices des médicaments utilisés pour établir, sous sa propre responsabilité, si les indications de doses ou si les contre-indications signalées sont différentes de celles données dans cet ouvrage. Ceci s'applique en particulier aux substances rarement utilisées ou à celles récemment mises sur le marché. **Chaque dosage ou chaque traitement est effectué aux risques et périls de l'utilisateur.** Les auteurs et l'éditeur demandent à chaque utilisateur de leur signaler toute inexactitude qu'il aurait pu remarquer.

Nous remercions nos lecteurs de leur vif intérêt pour ce livre. C'est ainsi qu'il est possible, deux ans seulement après la sortie de la 2<sup>e</sup> édition, de proposer une 3<sup>e</sup> édition remise à jour. Cela est très agréable compte tenu du développement et des avancées de la pharmacologie.

Nous avons pu introduire des principes actifs récemment mis sur le marché, par exemple les bloqueurs des récepteurs de l'angiotensine II ; de nouvelles planches ont été conçues comme par exemple l'inhibition de la synthèse du cholestérol et la modulation des réactions immunitaires.

Le passage du dessin, jusqu'ici toujours effectué à la main, à une réalisation par ordinateur a été l'occasion de modifier les représentations anatomiques et d'entreprendre quelques corrections.

Nous remercions en particulier pour leur soutien MM. les Pr B.J. Aldenhoff, K. Christiani et K.O. Gundermann (hôpital de l'Université de Kiel), M. le Pr Suverkrup (Institut Pharmaceutique de l'Université de Bonn), Mme le Dr E. Kostenis (National Institute of Health, Bethesda, USA). A côté de cela, d'innombrables remarques et suggestions de collègues de collaborateurs et d'étudiants en médecine et en pharmacie, qu'il est impossible de tous citer ici, nous ont été d'un grand secours.

L'image sur la page de couverture est censée symboliser les différents aspects d'un médicament : son origine, sa structure chimique, son application et surtout le point le plus important parmi les aspects thérapeutiques, son effet sur l'organisme.

Nous espérons offrir, avec cette 3<sup>e</sup> édition, aux étudiants, aux praticiens et aux pharmaciens, ainsi qu'à tous ceux qui appartiennent au monde de la santé, voire aux profanes curieux, un bon instrument pour se donner une vue d'ensemble sur le monde du médicament.

Heinz Lüllmann, Kiel  
Klaus Mohr, Bonn  
Albrecht Ziegler, Kiel  
Automne 1996

Jiirgen Wirth. Darmstadt

•S./"  
i i i ; .

# Avant-propos de la 1<sup>re</sup> édition

La pharmacologie est, au sens strict, la science des médicaments. *L'Atlas de poche de pharmacologie* en propose une présentation concise en textes et en images. La première partie, *Pharmacologie générale*, traite les domaines qui peuvent être étudiés indépendamment des diverses molécules, par exemple les formes galéniques, la prise de substances médicamenteuses, leur distribution, leur élimination et leurs mécanismes d'action moléculaires. Dans la seconde partie, *Pharmacologie des spécialités*, sont présentées les différentes catégories de produits pharmaceutiques en mettant l'accent sur les aspects fonctionnels et thérapeutiques. L'attention est dirigée sur la façon dont les molécules agissent sur les fonctions de l'organisme, ainsi que sur les multiples possibilités d'application thérapeutique qui en découlent plutôt que sur leurs propriétés chimiques.

En réalisant les illustrations, on a cherché à expliquer des interactions complexes avec des « modèles visuels ». La présentation sous forme de schémas conduit obligatoirement à la simplification de systèmes ou de structures par nature complexes. C'est ainsi, par exemple, que l'on a renoncé à une description complète des détails anatomiques pour ne pas gêner la compréhension des figures. La présentation graphique des molécules, des organes et des systèmes a été conçue pour chaque thème de façon hiérarchisée. On n'a donc pas tenu compte des dimensions réelles des éléments représentés. La taille et la couleur permettent de distinguer dans une figure les parties importantes de celles qui le sont moins. Le texte en page de gauche et les illustrations en regard sont complémentaires. Les données et les interactions pharmacologiques sont résumées et explicitées par l'image. La présentation, que nous espérons attrayante et facile à comprendre, doit en outre aider à saisir la somme des informations concernant les nombreux médicaments existant et à les garder en mémoire.

*L'Atlas de poche de pharmacologie* est conçu pour différentes catégories de lecteurs. Il sera utile aux étudiants en médecine, en pharmacie ou en odontologie pour assimiler rapidement les notions de base et bâtir, en quelque sorte, le gros-œuvre d'un édifice pharmacologique. C'est le souhait des auteurs qu'ils puissent ensuite accéder ainsi à des notions complémentaires issues de leurs cours ou d'ouvrages plus détaillés de façon à parfaire l'édifice.

*L'Atlas de poche de pharmacologie* permettra également aux médecins et aux pharmaciens de raviver des connaissances déjà acquises et de revoir rapidement les interactions pharmacothérapeutiques.

*L'Atlas de poche de pharmacologie* sera enfin une source précise d'informations pour tous ceux qui s'intéressent aux médicaments.

Nous remercions le Dr Matéfi (Baie), le Dr Liillmann-Rauch, M. J. Mohr et le Dr H. J. Pfänder (tous de Kiel) pour leur aide dans la réalisation de certaines figures. Nous remercions la Bibliothèque Nationale Autrichienne pour l'autorisation de reproduire un fragment du Codex de Constantin.

Heinz Lüllmann, Klaus Mohr, **Albrecht Ziegler**  
Kiel  
Printemps 1990

Jiirgen Wirth  
Darmstadt

# Sommaire

<b>Pharmacologie générale .....</b>	<b>1</b>
Histoire de la pharmacologie .....	2
Origine d'un produit actif	
Drogues et substances actives .....	4
Développement d'un médicament .....	6
Formes galéniques	
Formes orales, oculaires ou nasales .....	8
Formes parentérales, inhalées, rectales ou vaginales et formes topiques .....	12
Administration par inhalation .....	14
Dermatologie .....	<b>16</b>
Du site d'application à la distribution dans l'organisme .....	18
Sites d'action cellulaire	
Les sites d'action des médicaments .....	20
<b>L</b> Distribution dans l'organisme	
Barrières externes de l'organisme .....	22
Barrières entre le sang et les tissus .....	24
Passage à travers les membranes .....	<b>26</b>
Différentes possibilités de distribution d'un médicament .....	<b>28</b>
Liaison des médicaments aux protéines plasmatiques .....	30
Élimination des médicaments	
Rôle du foie dans la dégradation des médicaments .....	32
Biotransformation des médicaments .....	34
Cycle entéro-hépatique, réactions de conjugaison .....	38
Élimination rénale .....	40
Élimination des substances lipophiles et hydrophiles .....	42
Pharmacocinétique	
Concentration des médicaments dans l'organisme, <b>évolution en</b> <i>i</i> fonction du temps : la fonction exponentielle .....	44
Cinétique plasmatique des médicaments .....	46
Cinétique plasmatique d'un médicament administré de façon régulière ou irrégulière.....	48
Accumulation : doses, intervalles entre deux doses et contrôle des concentrations plasmatiques .....	50
Modification des caractéristiques <b>de l'élimination durant le traitement .....</b>	<b>50</b>
Mesure de l'effet des médicaments	
Relation dose-effet (in vivo) .....	52
Relation dose-effet (in vitro).....	54
Courbes doses-réponses .....	54
Courbes de liaison.....	<b>56</b>

Interaction médicament-récepteur	
Types de liaison .....	58
Agonistes et antagonistes .....	60
Antagonisme fonctionnel .....	60
Stéréochimie de l'action des médicaments .....	62
Différents récepteurs .....	64
Modes de fonctionnement des récepteurs couplés à une protéine G .....	66
Cinétique plasmatique et effet d'un médicament .....	68
Effets secondaires des médicaments	
Effets secondaires des médicaments .....	70
Allergie aux médicaments .....	72
Effets nocifs pour l'enfant de la prise de médicaments pendant la grossesse et l'allaitement .....	74
Effets des médicaments indépendants d'une substance active	
Placebo, homéopathie .....	76
Pharmacologie des spécialités .....	79
Influence des médicaments sur le système sympathique	
Système nerveux sympathique .....	80
Organisation du système sympathique, médiateurs du système sympathique .....	82
Synapse adrénergique .....	82
Sous-types de récepteurs adrénergiques <b>et action</b> des catécholamines .....	84
Effets sur les muscles lisses .....	84
Relations structure-activité .....	86
Substances à action sympathomimétique <b>indirecte</b> .....	88
a-sympathomimétiques, a-sympatholytiques .....	90
P-sympatholytiques ((3-bloquants) .....	92
Différences entre P-bloquants .....	94
Antisymphotoniques .....	96
Influence des médicaments sur le système <b>parasymphatique</b>	
Système nerveux parasymphatique .....	98
Synapse cholinergique .....	100
Parasymphathomimétiques .....	102
Parasymphatholytiques .....	104
Nicotine	
Transmission ganglionnaire .....	108
Actions de la nicotine sur les fonctions de l'organisme .....	110
Conséquences <b>du</b> tabagisme .....	112
Aminés biogènes	
Aminés biogènes, <b>actions et rôles pharmacologiques</b> .....	114
Dopamine, histamine .....	114
Sérotonine .....	116
Vasodilatateurs	
Vasodilatateurs : <b>vue d'ensemble</b> .....	118

Nitrates organiques.....	120
Antagonistes calciques .....	122
Inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone	
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion.....	124
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine <b>II</b> .....	124
Médicaments actifs sur les muscles lisses	
Substances agissant sur les organes musculaires lisses .....	126
Médicaments actifs sur le cœur	
Vue d'ensemble sur les possibilités de <b>moduler la fonction cardiaque</b> .....	128
Le cycle cardiaque, contraction et relaxation .....	128
Glycosides cardiaques .....	130
Autres molécules inotropes positives .....	132
Principes de traitement d'une insuffisance <b>cardiaque chronique</b> .....	132
Traitement des arythmies cardiaques .....	134
Propriétés électrophysiologiques des antiarythmiques <b>appartenant</b> à la famille des Moqueurs de canaux sodiques .....	136
Anti-anémiques	
Traitement de l' <b>anémie</b> .....	138
• Vitamine B12 .....	138
• Acide folique .....	138
1 Métabolisme <b>du fer</b> .....	140
Anti-thrombotiques	
Prophylaxie et traitement des thromboses .....	142
Dérivés coumariniques, héparine .....	144
Fibrinolyse .....	146
Inhibition de l'agrégation plaquettaire .....	148
Inhibition de l'agrégation des érythrocytes .....	148
Substituts du plasma .....	150
Hypolipidémiants	
Hypolipidémiants .....	152
Diurétiques	
Diurétiques : vue d'ensemble .....	156
Réabsorption du sodium <b>au niveau des reins, diurétiques</b> osmotiques .....	158
Diurétiques de type sulfonamide .....	160
Diurétiques antikaliurétiques, ADH et analogues .....	162
Produits contre les ulcères gastriques	
Traitement des ulcères de l'estomac <b>et du duodénum</b> .....	164
Laxatifs	
Laxatifs de lest, mucilages et fibres, laxatifs osmotiques .....	168
Substances irritant l'intestin, abus des laxatifs .....	170
Laxatifs irritant l'intestin grêle : huile de ricin .....	172
Laxatifs irritant le côlon .....	172
Laxatifs lubrifiants .....	172

## X Sommaire

Anti-diarrhéiques	
Traitement d'une diarrhée .....	176
Autres médicaments du tractus gastro-intestinal.....	178
Produits agissant sur le système <b>moteur</b>	
Substances actives sur le système moteur .....	180
Myorelaxants .....	182
Myorelaxants dépolarisants .....	184
Antiparkinsoniens .....	186
Antiépileptiques.....	188
Analgésiques	
Origine et conduction <b>de la douleur</b> .....	<b>192</b>
Analgésiques antipyrétiques	
Eicosanoïdes .....	194
Analgésiques antipyrétiques .....	196
Anti-inflammatoires non <b>stéroïdiens</b> .....	198
Régulation thermique du corps et antipyrétiques .....	200
Anesthésiques <b>locaux</b> .....	202
Opioides	
Analgésiques <b>morphiniques : opioïdes</b> .....	<b>208</b>
Anesthésiques	
Anesthésie et anesthésiques.....	214
Anesthésiques inhalés.....	216
Anesthésiques injectés.....	218
Hypnotiques	
Somnifères, hypnotiques.....	220
Rythmes d'éveil et de sommeil et somnifères.....	222
Médicaments du psychisme	
Benzodiazépines.....	224
Pharmacocinétique des benzodiazépines.....	226
Traitement de la cyclothymie .....	228
Traitement de la dépression endogène, antidépresseurs tricycliques.....	228
Traitement de la manie, ions lithium, prévention de la cyclothymie.....	232
Traitement de la schizophrénie, <b>neuroleptiques</b> .....	<b>234</b>
Psychomimétiques (substances hallucinogènes <b>ou psychédéliques</b> ).....	238
Hormones	
Hormones hypothalamiques et hypophysaires .....	240
Traitement par les hormones thyroïdiennes .....	242
Hyperthyroïdie et thyrostatiques .....	244
Utilisations thérapeutiques des glucocorticoïdes .....	246
Androgènes, anabolisants, antiandrogènes .....	250
Maturation des ovules et ovulation, formation des œstrogènes et des progestogènes.....	252



Contraceptifs oraux, pilule .....	254
Traitement par l'insuline .....	256
Traitement du diabète sucré avec carence en insuline .....	258
Traitement du diabète de l'adulte .....	260
i Substances utilisées pour maintenir l'homéostasie du calcium .....	262
iSubstances antibactériennes	
Médicaments contre les infections bactériennes .....	264
Inhibiteurs de synthèse de la paroi bactérienne .....	266
Inhibiteurs de synthèse de l'acide tétrahydrofolique .....	270
Inhibiteurs de la fonction de l'ADN .....	272
Inhibiteurs de la synthèse protéique .....	274
I Substances contre les infections à mycobactéries .....	278
lAntifongiques	
Substances contre les infections provoquées par les champignons .....	280
'Virustatiques	
Médicaments antiviraux .....	282
Désinfectants .....	286
Médicaments antiparasitaires	
Substances antiparasitaires (endo- et ectoparasites) .....	288
Antimalariens .....	290
‡ Cytostatiques	
Substances contre <b>les tumeurs malignes</b> .....	<b>292</b>
iImmunomodulateurs	
Inhibition des réactions immunitaire.....	296
Antidotes	
Lutte contre les empoisonnements, antidotes.....	298
Traitements de maladies particulières	
Angine de poitrine .....	302
Anti-angineux .....	304
Hypertension et antihypertenseurs .....	306
Différentes <b>formes</b> d'hypotension et <b>leur traitement médicamenteux</b> .....	<b>308</b>
La goutte et son traitement .....	310
Ostéoporose.....	312
Polyarthrite rhumatoïde et son traitement.....	314
La migraine et son traitement .....	<b>316</b>
• Traitement des refroidissements .....	318
Traitement anti-allergique .....	<b>320</b>
Asthme.....	322
Vomissements et anti-émétiques .....	324
Lectures complémentaires .....	<b>326</b>
Liste des médicaments .....	327
Index .....	355

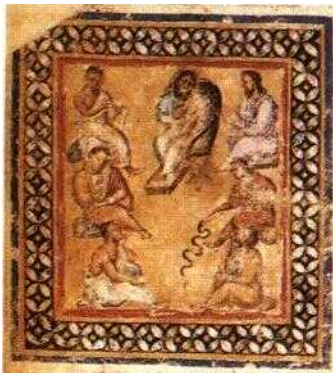
# Pharmacologie générale



## Histoire de la pharmacologie

De mémoire d'homme, on a toujours cherché à soulager les maux de l'homme ou des animaux avec des médicaments. La connaissance des vertus curatives de certaines plantes ou de certains minéraux était déjà inscrite dès l'antiquité dans les traités de botanique. Cette croyance en la vertu bénéfique des plantes ou de certaines substances, transmise exclusivement par tradition, n'avait été soumise à aucun examen critique.

### L'idée



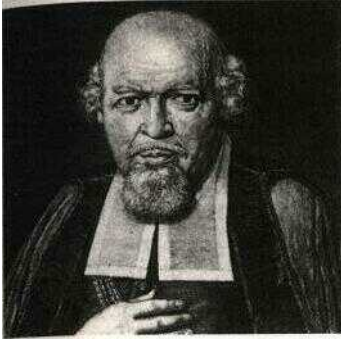
**Claude Galien** (129-200) cherche le premier à déterminer les bases théoriques de l'utilisation des médicaments. A part égale avec la pratique, la théorie qui permet d'interpréter les observations et les résultats expérimentaux doit conduire à une utilisation rationnelle des médicaments.

« Les empiristes disent que tout sera trouvé par l'expérience. Cependant, nous pensons que les découvertes résultent en partie de la théorie. En effet, ni l'expérience seule, ni la théorie seule ne permettent d'aboutir. »

### L'impulsion



**Theophraste von Hohenheim**, surnommé **Paracelsus** (1493-1541), commença à remettre en question les enseignements transmis depuis l'Antiquité. A partir de la connaissance des substances actives il créa un système de prescription, s'opposant ainsi aux absurdes mélanges de la médecine du Moyen Age. En raison du succès de ses ordonnances, il fut même accusé d'empoisonnement et se défendit par une phrase devenue un axiome en pharmacologie : « *Si vous vouliez expliquer de façon précise l'action de chaque poison, il faut alors se demander qu'est-ce qui n'est pas un poison ? Toute substance est un poison et aucune n'est inoffensive. C'est simplement la dose qui fait qu'une substance n'est pas toxique.* »

*Les débuts*

**Johan Jakob Wepfer** (1620-1695) utilisa l'expérimentation animale avec comme objectif premier le contrôle de la véracité des affirmations concernant les effets pharmacologiques ou toxicologiques de certaines substances.

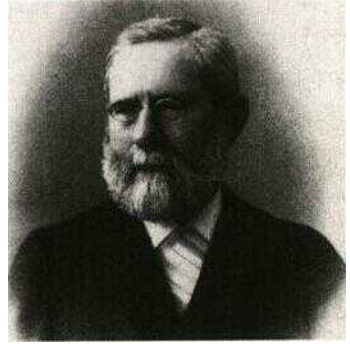
*«J'ai beaucoup réfléchi et finalement, je me suis résolu à expliquer les phénomènes par l'expérience.»*

| *L'institutionnalisation*

**Rudolf Buchheim** (1820-1879) fonda en 1847 à Dorpat le premier institut universitaire de pharmacologie affirmant ainsi l'indépendance de la pharmacologie en tant que science.

Il s'efforçait de décrire les actions des diverses substances en se basant sur leurs propriétés chimiques.

*« La pharmacologie est une science exacte. Son enseignement doit nous fournir une connaissance des médicaments qui permette d'étayer notre choix thérapeutique au lit du malade. »*

*Développement et reconnaissance générale*

**Oswald Schmiedeberg** (1838-1921) avec ses élèves, dont douze furent nommés à des chaires de pharmacologie, éleva la pharmacologie allemande au plus haut niveau. Avec Bernard Naunyn (1839-1925) médecin interniste, il fonda la première revue périodique consacrée à la pharmacologie; qui est encore publiée de nos jours.

*Statu quo*

Après 1920, se développèrent, dans l'industrie pharmaceutique et à côté des instituts universitaires déjà existants, des laboratoires de recherche consacrés à la pharmacologie. Après 1960 furent fondés dans de nombreuses universités et dans l'industrie des départements de pharmacologie clinique.

### Drogues et substances actives

Jusqu'à la fin du siècle dernier, les médicaments utilisés pour le traitement des maladies étaient des produits naturels, dérivés ou non de la matière vivante, le plus souvent des plantes ou des fragments de plantes séchées mais parfois fraîches. Celles-ci peuvent renfermer des substances exerçant une action thérapeutique mais aussi des composés toxiques.

Pour pouvoir disposer de substances médicinales, dérivées du règne végétal, à longueur d'année et non pas simplement au moment de la récolte, on savait déjà depuis l'antiquité conserver les plantes sous forme séchée ou en les trempant dans l'alcool ou l'huile végétale. La dessiccation d'un produit végétal ou animal aboutit à une drogue. En langage usuel, ce terme de drogue désigne principalement un stupéfiant ou une substance présentant un risque d'abus ou de dépendance. En termes scientifiques, la notion de **drogue** ne renferme cependant aucune information sur la nature et l'importance des effets. Les feuilles de menthe séchées ou les fleurs du tilleul sont des drogues comme le sont les fleurs et les feuilles séchées du chanvre blanc (marijuana) ou sa résine (hashich) ainsi que la pâte séchée du pavot, qui était obtenue auparavant après incision des capsules (**opium brut**).

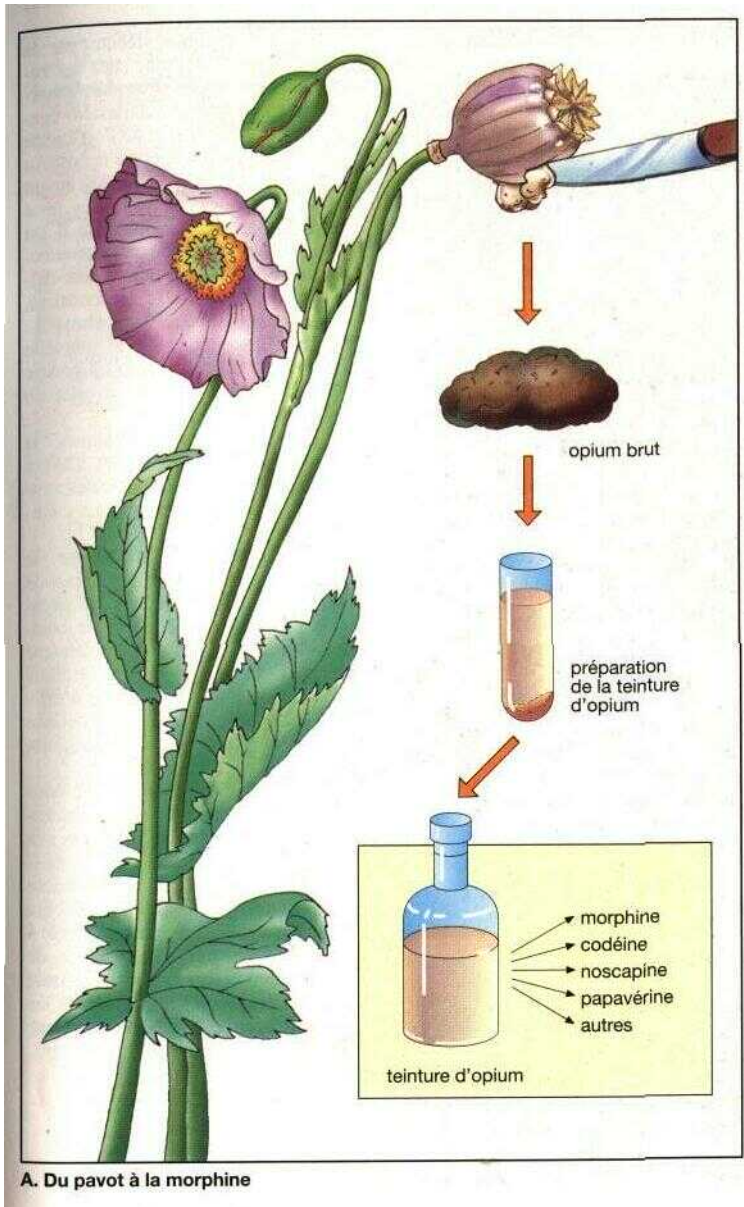
En trempant des plantes ou des fragments de plante dans l'alcool (éthanol), on obtient une *teinture* : les composants pharmacologiquement actifs sont extraits par l'alcool. Les teintures ne contiennent cependant pas l'ensemble des substances présentes dans la plante ou la drogue mais seulement celles solubles dans l'éthanol. Dans le cas de la teinture d'opium, ces substances solubles dans l'alcool sont principalement des **alcaloïdes** : morphine, codéine, noscapine = narcotine, papavérine, narcéine et bien d'autres.

Le choix d'un produit naturel ou d'un extrait pour le traitement d'une maladie implique en général l'administration d'un ensemble de molécules de nature très diverse. Si bien que la concentration d'une molécule donnée dans un produit naturel peut varier de façon importante selon son origine (lieu de recueil), son mode de culture (moment de la récolte) et ses conditions de stockage (durée et conditions). La proportion d'un composant donné peut également varier de façon importante pour d'autres raisons.

Après la purification de la morphine par F.W. Sertumer (1783-1841), les composants des produits naturels ont été isolés sous forme chimiquement pure dans les laboratoires pharmaceutiques.

### La purification de ces composants a pour but :

1. L'identification de la (ou des) molécule(s) active(s)
2. L'analyse des propriétés biologiques (*pharmacodynamiques*) de chacun des composants ; l'analyse de leur devenir dans l'organisme (*pharmacocinétique*)
3. La possibilité, lors de l'utilisation thérapeutique de l'une de ces molécules de donner une dose précise et renouvelable
4. La possibilité d'une synthèse chimique. Celle-ci permet de s'affranchir de l'épuisement des ressources naturelles mais permet également l'étude des relations entre structure chimique et activité. Ces efforts peuvent même déboucher sur la synthèse de molécules dérivées de la molécule initiale, douées de propriétés pharmacologiques intéressantes.



## Développement d'un médicament

Le développement débute par la **synthèse** de nouvelles structures chimiques. Les substances aux structures plus complexes peuvent être extraites de plantes (glycosides cardiaques), de tissus animaux (héparine), de cultures de micro-organismes (pénicilline) ou de cellules humaines (urokinase) ou encore obtenues par recombinaison génétique (insuline humaine). Par ailleurs, il est d'autant plus facile de trouver une molécule nouvelle que l'on connaît la relation entre structure et activité.

L'**investigation préclinique** fournit des informations sur les propriétés des nouvelles substances. Le premier tri peut être effectué à l'aide d'*études pharmacologiques et biochimiques* (par exemple des études de liaison aux récepteurs, p. 56) ou encore d'expériences réalisées sur des cellules en culture, des tissus ou des organes isolés. Comme ces modèles ne peuvent jamais reproduire les événements complexes qui se déroulent dans un organisme vivant, les médicaments potentiels devront être testés chez l'animal. L'étude chez l'animal indique d'abord si l'effet recherché a bien lieu et s'il existe des effets toxiques. Les *études de toxicité* permettent de mettre en évidence la toxicité aiguë ou à long terme, les effets mutagènes, cancérogènes et les éventuelles anomalies du développement (effet tératogène). Il faut aussi tester chez l'animal les voies d'administration, la distribution et l'élimination des diverses molécules (*pharmacocinétique*).

Déjà pendant cette étude préclinique, on se rend compte que seule une faible proportion des molécules pourra être testée chez l'homme. Les *techniques galéniques* permettent ensuite de préparer les formes d'administration de la substance.

L'**étude clinique** débute par la **phase 1** où l'on détermine chez des volontaires sains si les propriétés observées chez l'animal se manifestent également chez l'homme, et où l'on établit la relation entre l'effet et les doses. Au cours de la **phase 2**, le médicament éventuel est, pour la première fois, testé contre la maladie pour laquelle il est prévu chez un groupe de patients sélectionnés. Si la substance montre une efficacité réelle et peu d'effets secondaires, on passe alors aux études de **phase 3** : l'action thérapeutique de la nouvelle substance est comparée chez un groupe de patients plus important, à celle du médicament de référence.

Durant ces études cliniques, la majorité des molécules testées s'avère inutilisable. Sur 10 000 molécules synthétisées, seule une aboutira à un médicament.

La **décision de mise sur le marché** est prise après une demande officielle du laboratoire, par un organisme public (en Allemagne, la commission pour la santé). Le demandeur doit justifier, à l'aide de ses résultats expérimentaux, que les critères d'efficacité et d'innocuité sont remplis et que les formes galéniques répondent aux normes de qualité.

Après mise sur le marché, la nouvelle substance reçoit un nom commercial (p. 327) et il reste aux médecins à la prescrire et aux pharmaciens à la délivrer à leurs malades. Durant l'ensemble de la vie du médicament, on continuera à examiner s'il fait ses preuves (**phase 4** de l'étude clinique). L'expérience de plusieurs années de prescription permet d'abord d'évaluer les indications et les risques et ensuite de définir la valeur thérapeutique du nouveau médicament.



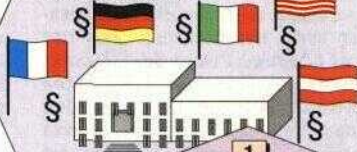


distribution générale,  
estimation à long terme du rapport  
risque/efficacité



étude  
clinique  
phase 4

autorisation de  
mise sur le marché



1  
substance

phase 1

volontaires sains : effet sur les  
fonctions de l'organisme, choix  
de la dose, pharmacocinétique

EEG



pression  
artérielle



ECG

dosage  
sanguin



étude clinique  
phase 2

patients sélectionnés :  
effet sur la maladie,  
tolérance, dose,  
pharmacocinétique



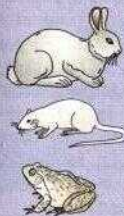
phase 3

groupe de malades :  
comparaison avec  
les traitements usuels

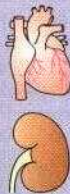


10

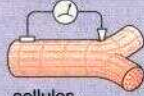
substances



animaux



organes isolés



cellules



étude  
préclinique  
étude  
physiologique,  
mode d'action,  
toxicologie

synthèse chimique  
ou biochimique



10000

substances



homogénat  
tissulaire

A. De la synthèse d'un produit à la mise sur le marché d'un médicament

## Formes orales, oculaires ou nasales

La substance active devient un médicament après transformation sous une **forme adaptée** à l'usage thérapeutique. La forme galénique dépend de la façon dont est administrée la substance et doit permettre au malade et à son médecin une manipulation commode du principe actif (dosage précis, bonne conservation). *L'apothicaire galénique* s'occupe de la fabrication de formes adaptées à l'administration et des contrôles de qualité.

Les **formes liquides** (A) peuvent être des **solutions**, des **suspensions** (dispersion dans l'eau de petites particules d'une substance insoluble) ou des **émulsions** (dispersion de fines gouttelettes d'une solution dans un autre liquide : par exemple eau dans l'huile). Comme pendant le stockage les suspensions peuvent sédimenter et les émulsions se séparer on aura tendance à préférer une solution du principe actif. Dans le cas de substances très peu solubles dans l'eau, ce but sera fréquemment atteint en utilisant de l'éthanol (ou d'autres solvants). On obtient alors des gouttes en *solution aqueuse* ou *alcoolique*. Ces solutions sont distribuées dans des flacons spéciaux munis d'un compte-gouttes. Le malade peut mesurer de façon précise sa dose individuelle en comptant le nombre de gouttes (la taille des gouttes dépend du diamètre de l'orifice du compte-gouttes, de la viscosité et de la tension superficielle de la solution). L'avantage des gouttes est la possibilité d'ajuster aisément la posologie (selon le nombre de gouttes) aux besoins de chaque malade. Leur inconvénient est parfois la difficulté de prescrire un nombre précis de gouttes chez des patients âgés ou affaiblis par la maladie. Si la substance est en solution dans un volume de liquide plus important, on parle d'habitude d'un sirop ou d'une potion, la dose individuelle étant mesurée avec une

cuillère doseuse ou encore avec une cuillère à soupe ( $\approx 15$  ml) ou une cuillère à café ( $\approx 5$  ml). Compte tenu des différences de taille des cuillères du commerce, on ne connaît cependant pas les doses individuelles avec une grande précision.

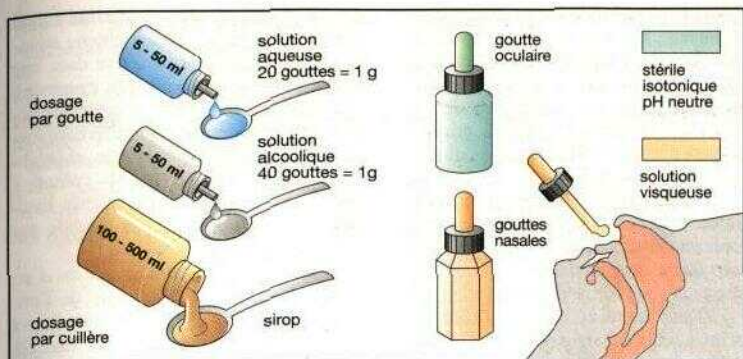
### Les gouttes nasales et oculaires

(A) sont utilisées pour le traitement des affections des muqueuses nasales ou des conjonctivites. Dans le cas des gouttes nasales, on augmentera la viscosité de la solution pour allonger le temps de contact.

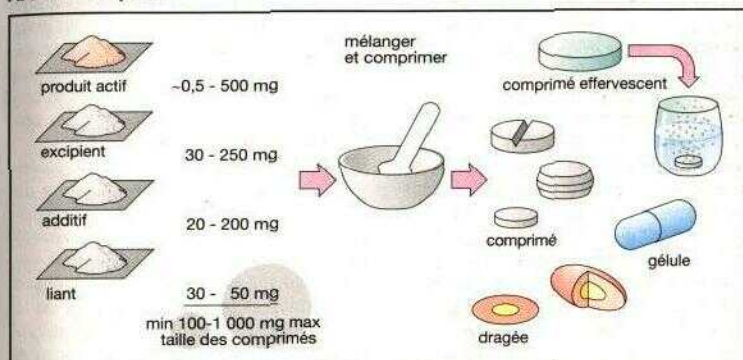
Les **formes solides** sont les **comprimés**, les **dragées** et les **gélules** (B). Les **comprimés** sont des objets cylindriques formés par compression d'un mélange contenant la substance active, un excipient et divers additifs. L'excipient (lactose, sulfate de calcium) a pour fonction de donner au comprimé une taille suffisante pour permettre de le manipuler et de l'avaler facilement. D faut se rappeler que la dose unitaire de nombreux médicaments est souvent inférieure à quelques mg. Pour donner une idée de ce que représentent 10 mg, on a imprimé en bas de la page un carré qui, une fois découpé, pèserait 10 mg. Les additifs tels l'amidon qui gonfle en présence d'eau ou le bicarbonate qui dégage du gaz carbonique au contact de l'acidité gastrique, accélèrent la dissolution du comprimé. Les substances liantes, facilitent la fabrication des comprimés, leur conservation et leur identification (couleur).

Les comprimés effervescents ne sont pas des formes solides, car ils se dissolvent dans l'eau presque instantanément et deviennent alors une solution.

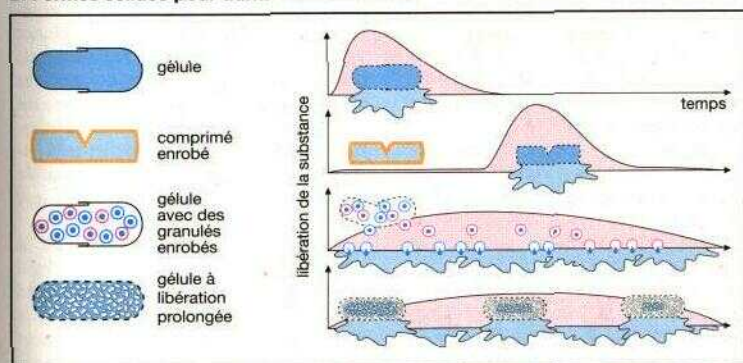




### A. Formes liquides



### B. Formes solides pour administration orale



### C. Contrôle de la libération du principe actif

**Les dragées** sont des **comprimés** recouverts d'un revêtement. Le noyau de la dragée, le comprimé, est recouvert par exemple de cire qui protège les molécules fragiles, masque un goût ou une odeur désagréable, facilite la prise et permet d'apposer une marque colorée. Les **gélules** se composent en général d'une enveloppe de forme ovale, constituée le plus souvent de gélatine, qui renferme la substance active en poudre, sous forme de granulés (p. 9, C) ou plus rarement sous forme d'une solution.

Dans certains comprimés (**comprimés à libération prolongée**) la substance active est incorporée dans une trame, permettant ainsi une diffusion locale au moment de l'imbibition du comprimé. Dans le cas des solutions, la molécule active peut être absorbée presque immédiatement (A, 3<sup>e</sup> colonne) ; au contraire, dans le cas des formes plus solides, il faut d'abord que le comprimé se **délite** ou que la gélule s'ouvre avant que la molécule active ne **se dissolve**, ne traverse la muqueuse de l'estomac et de l'intestin et ne passe dans le sang (**absorption**). Comme le délitement des comprimés et la dissolution de la molécule active réclament du temps, l'essentiel de l'absorption s'effectuera au niveau de l'intestin (A, 2<sup>e</sup> colonne). Dans le cas d'une solution, le passage dans le sang débute déjà au niveau de l'estomac (A, 3<sup>e</sup> colonne).

Pour protéger les substances détruites en milieu acide, il est possible d'empêcher la désintégration des comprimés dans l'estomac en les recouvrant de cire ou d'un polymère d'acétate de cellulose. La désintégration et la dissolution se produisent alors dans le duodénum mais sans que la libération de la substance ne soit ralentie en tant que telle (A, 1<sup>re</sup> colonne).

La libération de la **substance active**, et donc le lieu et la vitesse d'absorption peuvent être contrôlés par le choix d'un mode de fabrication approprié, dragée, gélules à libération prolongée.

Dans le cas d'un comprimé à libération prolongée, ceci est obtenu en incorporant la substance active dans une trame dont elle sera libérée lentement. Au cours du transport, la molécule active sera libérée dans les différents segments intestinaux traversés et réabsorbée à ce niveau (A, 4<sup>e</sup> colonne). Dans ces conditions, la forme extérieure du comprimé ne se modifie pas au cours du trajet.

Dans le cas d'une dragée ou d'un comprimé enrobé, l'épaisseur de l'enrobage peut être choisie de telle façon qu'elle peut se dissoudre soit dans la partie haute de l'intestin (A, 1<sup>re</sup> colonne), ou bien seulement dans la partie basse de l'intestin (A, 5<sup>e</sup> colonne) pour permettre l'absorption de la substance active. En choisissant par exemple un temps de dissolution permettant la traversée de l'intestin grêle, on peut obtenir une libération dans le côlon.

Pour une gélule, on peut également allonger la durée de libération du principe actif (**retardement**) en l'utilisant sous forme de particules recouvertes d'un revêtement d'épaisseur variable, formé par exemple de cire. Leur dissolution dépend de l'épaisseur de la couche protectrice et aboutit à des vitesses de libération et d'absorption différentes. Le principe défini pour les gélules s'applique également aux comprimés, où des particules de substance active enrobées de revêtements d'épaisseur variable seront compactées en un comprimé. Les *comprimés-retard* ont l'avantage par rapport aux *gélules-retard* de pouvoir être facilement sécables, ce qui signifie qu'il est possible de prescrire une dose plus faible que celle contenue dans le comprimé.

Ce procédé de retardement de la libération du principe actif sera choisi lorsqu'on ne souhaite pas obtenir un passage rapide de la substance dans le sang, ou bien dans le cas de substances dont le temps de transit dans l'organisme est très faible et dont l'action doit être prolongée grâce à un apport constant au niveau de l'intestin.

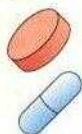


utilisation sous forme de :

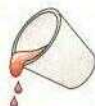
dragées  
enrobées,  
résistantes  
au suc  
gastrique



comprimés,  
gélules



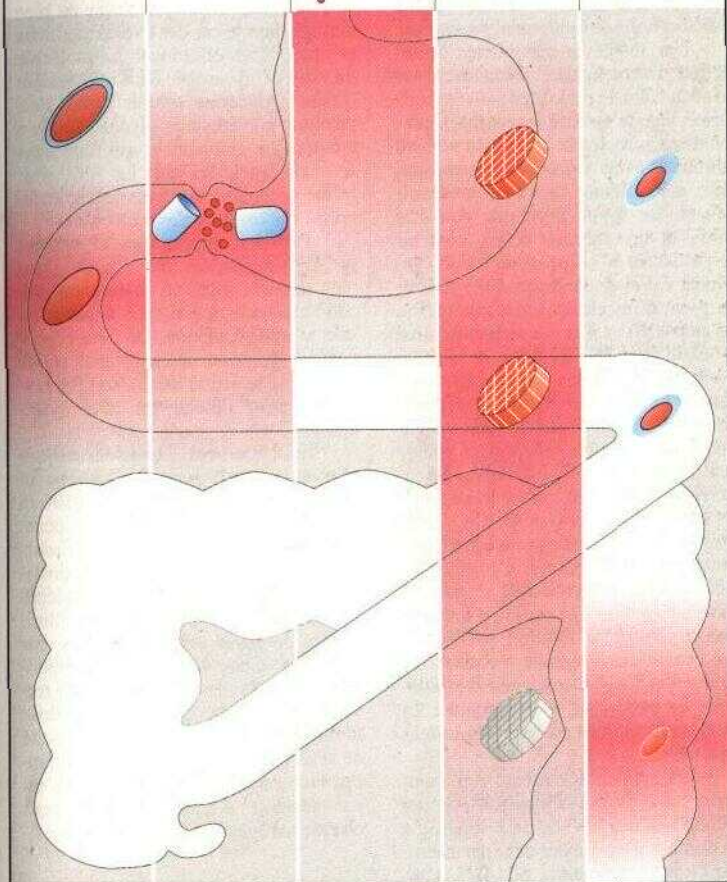
gouttes, sirop,  
solution  
effervescente



comprimés  
enrobés  
à libération  
prolongée



gélules à  
libération  
retardée



A. Formes orales : libération et absorption des molécules

## Formes parentérales (1), inhalées (2), rectales ou vaginales (3) et formes topiques (4)

Tous les médicaments ne sont pas obligatoirement administrés par la **voie orale**, c'est-à-dire avalés. Ils peuvent être aussi donnés par **voie parentérale**. En parlant de forme parentérale, on désigne en général les formes injectables bien que, en cas d'inhalation ou d'apport sur la muqueuse rectale, le site d'absorption soit également *parentéral*.

Une molécule administrée en injection intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée est le plus souvent sous forme liquide (**soluté injectable**), plus rarement sous forme d'une suspension administrée en injection intramusculaire, sous-cutanée ou même intra-articulaire. Le soluté injectable doit être stérile et apyrogène et ne pas contenir de particules en suspension. Il doit également éviter de provoquer des lésions au point d'injection et si possible être au même pH et à la même pression osmotique que les liquides de l'organisme. Les solutés injectables sont conservés dans des récipients fermés, en verre ou en matière plastique, à l'abri de l'air. La solution contenue dans les **ampoules** ou les **flacons** est injectée avec une seringue à travers une aiguille. Il existe un système d'injection dans lequel on dépose une **ampoule cylindrique** et qui permet d'injecter directement le contenu de l'ampoule à travers l'aiguille. On parlera d'une perfusion, lorsque la solution est injectée par voie intraveineuse pendant un temps plus long. Dans le cas des **solutions de perfusion**, il faut prendre les mêmes précautions que pour les solutés injectables.

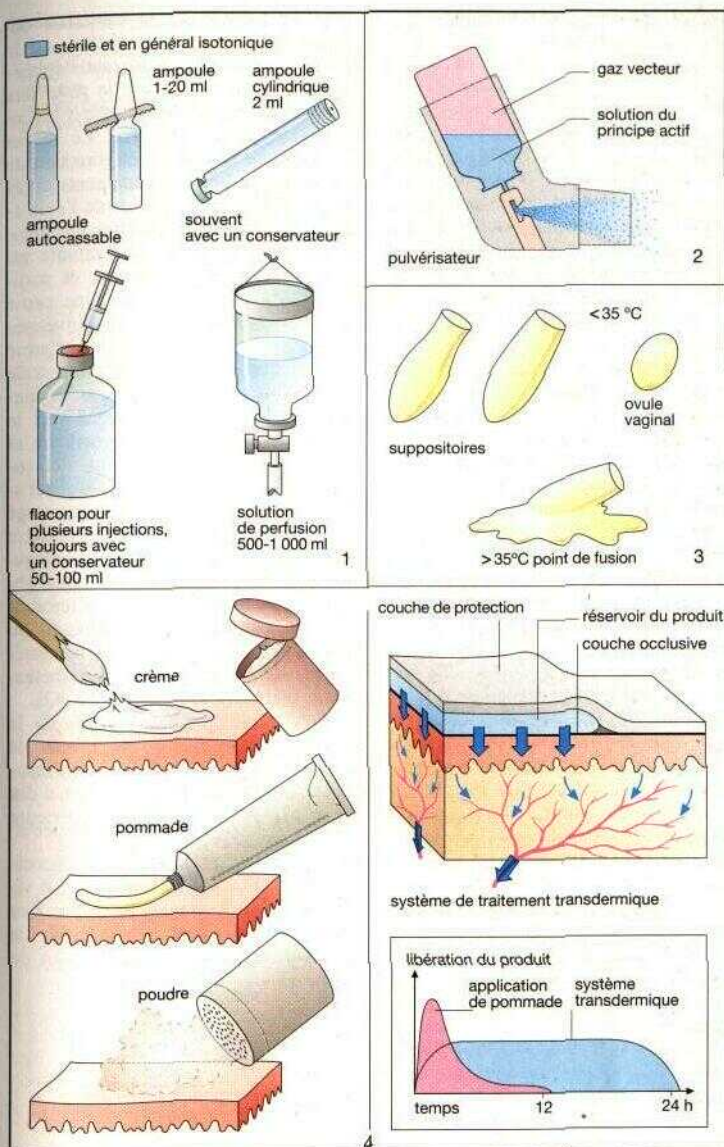
Les molécules peuvent être vaporisées sous forme **d'aérosols** sur les muqueuses des cavités de l'organisme en contact avec l'extérieur (par exemple l'arbre respiratoire, p. 14). Un aé-

rosol est une dispersion de particules liquides ou solides dans un gaz, par exemple, l'air. Pour obtenir un aérosol, on pulvérise sous pression la substance, en solution ou en poudre très fine, à travers une buse (**pulvérisateur**).

Pour déposer une substance active sur la muqueuse du rectum ou du vagin, on utilisera selon le cas des **suppositoires** ou des **ovules**. Dans le cas d'une prise rectale, on peut rechercher une absorption et un effet systémique ou bien comme dans le cas des ovules vaginaux se limiter à un effet local. La molécule est en général enrobée dans une matière (graisse, glycérine soluble dans l'eau, gélatine, polyéthylène-glycol), solide à température ambiante et qui fond dans le vagin ou le rectum. Le film ainsi formé se répartit sur la muqueuse et favorise l'absorption des molécules.

**Poudres, pommades et crèmes** (p. 16) sont étalées sur la peau. Dans bien des cas, elles ne contiennent aucune molécule active mais assurent un soin et une protection. On peut cependant y incorporer une substance active soit pour une action locale, soit plus rarement pour obtenir un effet systémique.

Les **timbres transdermiques** sont collés sur la peau. Ils contiennent un réservoir d'où la molécule diffusera et sera absorbée à travers la peau. L'avantage de ces systèmes transdermiques réside justement dans la possibilité de fixer sur l'organisme un dépôt à partir duquel la molécule sera administrée de façon continue comme par perfusion. Cette voie nécessite cependant des molécules : 1. capables de traverser la peau ; 2. agissant à dose faible, compte tenu de la faible capacité de réservoir ; 3. dont la fenêtre thérapeutique est assez large puisqu'il n'est pas possible d'ajuster la dose pour chaque malade.



A. Formes pour l'administration parentérale (1), par inhalation (2), rectale et vaginale (3) et cutanée (4)



## Administration par inhalation

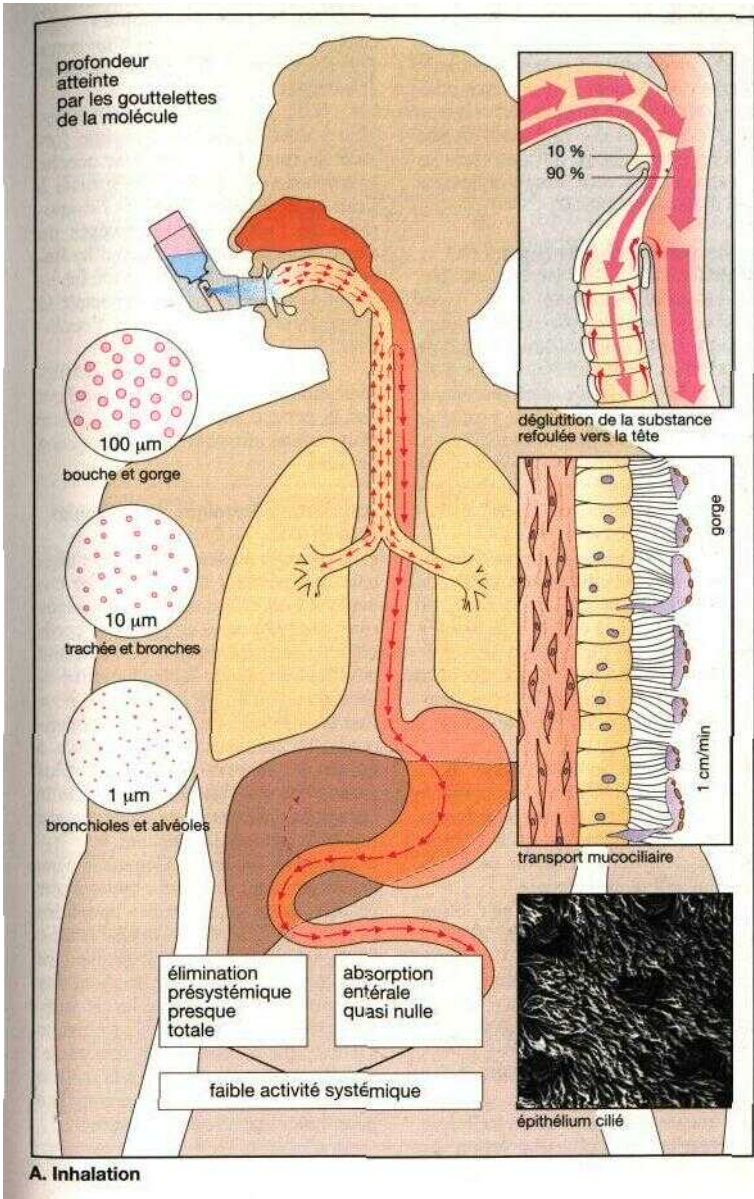
**L'inhalation** sous forme d'un aérosol (p. 12), d'un gaz ou d'une vapeur, permet d'appliquer une molécule active sur les épithéliums bronchiques et une faible part de la paroi des alvéoles pulmonaires. Ce mode d'application est choisi lorsque l'on désire agir sur la musculature bronchique ou modifier la consistance du mucus bronchique ou encore lorsque l'on cherche à obtenir par l'intermédiaire d'une entrée au niveau alvéolaire un effet systémique : (anesthésiques inhalés, p. 216).

Les **aérosols** sont obtenus par pulvérisation d'une solution ou d'une poudre très fine. Dans les pulvérisateurs classiques propulsés par un gaz vecteur, la formation de l'aérosol sera déclenchée en appuyant sur un piston (clapet doseur). Pour une pulvérisation de ce genre, les doses maximales autorisées seront indiquées en coups de piston / unité de temps. Au moment de l'utilisation, l'embout du pulvérisateur sera entouré par les lèvres du patient et l'aérosol sera déclenché lors de l'inspiration. L'efficacité de cette forme d'administration dépend de la taille des particules émises et de la coordination entre la pulvérisation et l'inspiration. La taille des gouttes conditionne la vitesse avec laquelle elles sont entraînées dans l'air inspire et par là même la **profondeur atteinte dans l'arbre respiratoire**. Les particules d'un diamètre supérieur à 100  $\mu\text{m}$  seront déjà arrêtées au niveau de la bouche et du pharynx. Si la pulvérisation est d'abord effectuée dans une chambre avant d'être inhalée, on réduit de façon importante la prise de ces grosses particules. Les gouttelettes ou les poudres d'un diamètre inférieur à 2  $\mu\text{m}$  atteignent les alvéoles mais seront à nouveau expirées si elles ne sédimentent pas.

Une partie de la substance déposée au niveau des bronches sur la couche de mucus recouvrant l'épithélium sera absorbée mais le reste sera transporté en même temps que le mucus bronchique vers la gorge. Le mucus bronchique se déplace en direction du cou sous l'effet des battements coordonnés des cellules ciliées de l'épithélium bronchique. La fonction physiologique de ce courant mucociliaire est l'élimination des poussières et particules inspirées avec l'air. Une partie seulement de la substance pulvérisée parvient en général jusqu'à l'arbre bronchique. Et de cette fraction seule une faible part pénètre dans la muqueuse, le reste étant ramené vers la gorge par le transport mucociliaire et avalé. Dans des conditions défavorables, 90 % de la dose inhalée aboutissent dans le tube digestif. L'avantage des inhalations, c'est-à-dire le caractère local de l'application, sera particulièrement utilisé pour des molécules mal absorbées au niveau de l'intestin (cromoglycate, isoprénaline, ipratropium) ou subissant une élimination présystémique (dipropionate de béclo méthasone, budesonide, flunisolide, p. 42).

Lorsque la fraction avalée de la molécule est absorbée au niveau de l'intestin sans être transformée, l'inhalation permet d'atteindre au niveau des bronches une concentration supérieure à celle des autres organes.

L'efficacité du transport mucociliaire dépend du mouvement des cils vibratiles et de la viscosité du mucus. Ces paramètres peuvent être modifiés de façon pathologique (bronchite, toux du rumeur).



A. Inhalation

## Dermatologie

Des préparations pharmaceutiques (**dermatologiques**) peuvent être utilisées sur la peau en guise de soins ou pour la protéger des agressions (A) ou encore pour laisser diffuser dans la couche cutanée voire dans l'organisme une molécule active (B).

### Protection et soins de la peau (A)

Selon l'état de la peau (sèche, fendillée, moite, grasse, élastique) et les types d'agressions subies (par exemple longs séjours dans l'eau, utilisation régulière de solutions de désinfection à base d'alcool (p. 286), bains de soleil prolongés) on pourra utiliser une grande variété de moyens de protection. Ils se différencient en fonction de leur consistance, de leurs propriétés physico-chimiques (hydrophiles, hydrophobes) et éventuellement de leur composition.

**Poudres.** Elles sont répandues sur la peau intacte et contiennent du talc, du stéarate de magnésium, de la silice, ou de l'amidon. Elles collent à la peau en formant un film glissant qui peut atténuer une irritation mécanique. Les poudres ont également un effet asséchant (la surface importante accélère l'évaporation).

**Pommade, crème grasse.** Elles sont composées d'une base lipophile (huile de paraffine, de vaseline, graisse animale) renfermant jusqu'à 1 % de poudre : oxyde de zinc ou de titane, amidon seul ou mélangés.

**Pâte, onguent.** Il s'agit d'une pommade contenant plus de 10 % de poudre.

**Crème.** Elle est formée d'une émulsion aqueuse dans une matière grasse et s'étale plus facilement qu'une pommade.

**Gels et pommades hydrophiles.** Leur consistance est due à un agent de structure (gélatine, méthylcellulose, polyéthylène glycol). Une **lotion** par contre est une suspension en milieu aqueux de composants solides et insolubles.

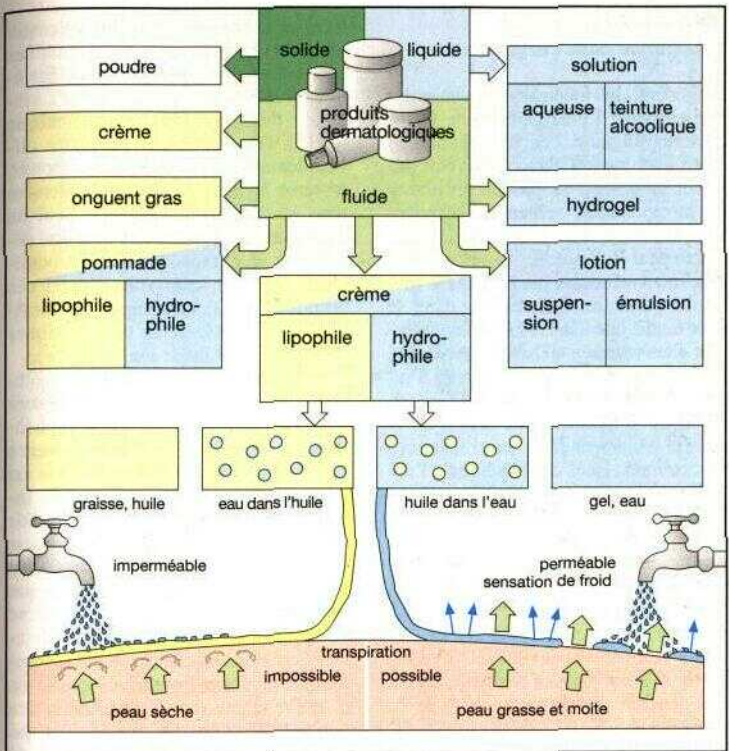
Les **crèmes hydrophiles** sont constituées d'une émulsion d'un corps gras dans l'eau, stabilisée par un agent émulsifiant.

Tous les composés dermatologiques dont la base est lipophile forment au contact de la peau une couche hydrophobe. Cette couche résistante à l'eau va également empêcher l'évaporation de l'eau. La peau protégée du **dessèchement** voit son degré d'hydratation et son élasticité augmenter. La diminution de l'évaporation augmente la température de la peau sous l'occlusion.

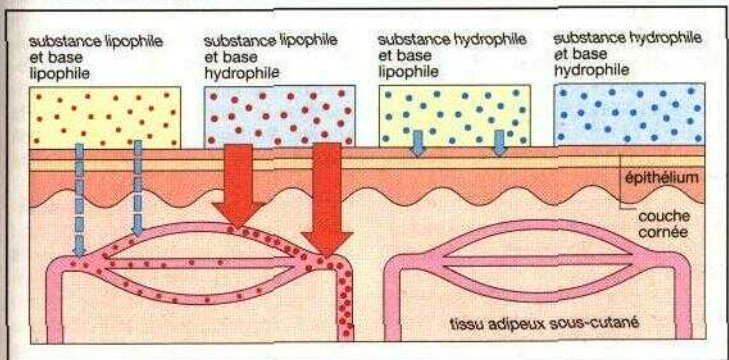
Les produits hydrophiles, facilement éliminés par lavage, n'empêchent pas la perte d'eau transcutanée. Cette évaporation provoque une impression de froid.

### Application dermique de molécules actives (B)

Pour parvenir au site d'action, la molécule doit pénétrer dans la couche cutanée si l'on désire une action topique (par exemple une crème aux corticoïdes), ou la traverser si l'on souhaite un effet systémique (application transdermique, voir p. 120 par exemple pour l'administration de nitrates organiques). La tendance d'une molécule à quitter le support est d'autant plus grande que son caractère et celui de la base sont différents (par exemple une molécule hydrophile dans une base hydrophobe ou l'inverse). Comme la peau constitue une barrière hydrophobe (p. 22) seules les molécules lipophiles peuvent être absorbées. Lorsque la base de la préparation est hydrophobe, les molécules hydrophiles ne pourront pas traverser l'épiderme. Cette forme galénique est très utile lorsque l'on cherche par exemple à obtenir une concentration élevée d'une substance à la surface de la peau (pommade à la néomycine pour traiter une infection cutanée).



### A. Protection de la peau



### B. Les produits dermatologiques comme vecteurs de molécules actives

### Du site d'application à la distribution dans l'organisme

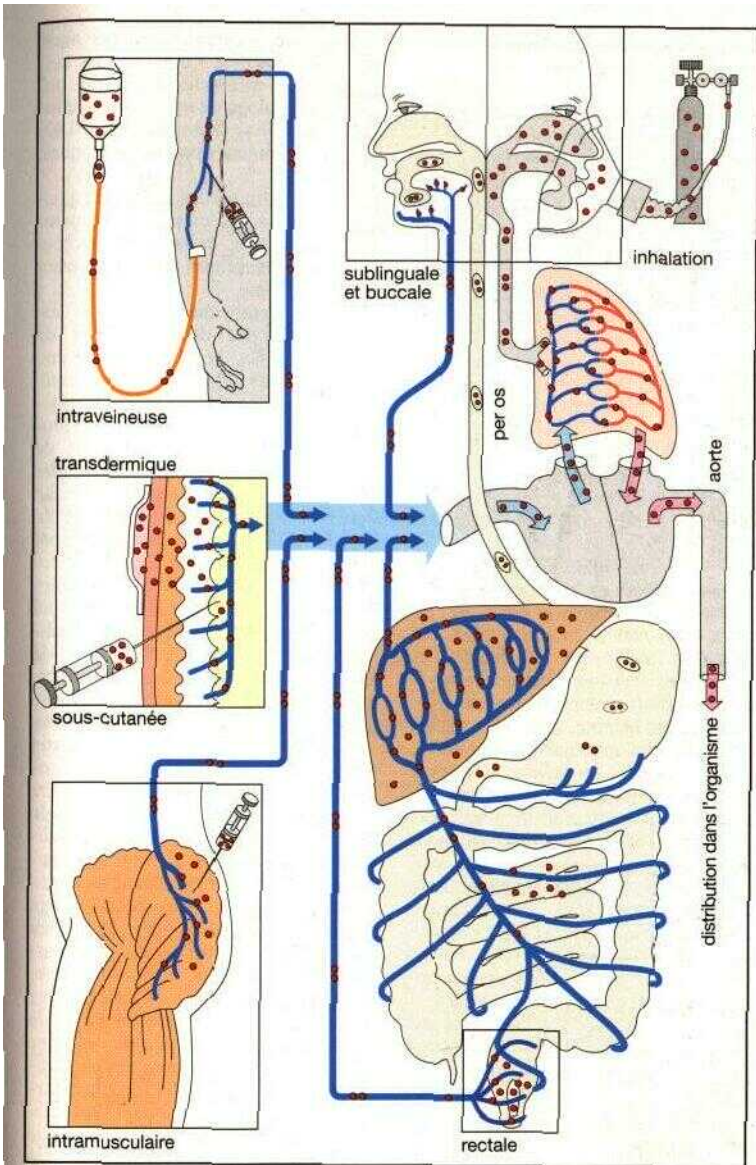
En général, les médicaments atteignent leur cible par l'intermédiaire de la circulation sanguine. Ceci signifie que les molécules doivent d'abord parvenir jusqu'au sang. Ceci se produit au niveau de la circulation veineuse. Différents sites d'entrée sont possibles. La substance peut être injectée ou perfusée par **voie intraveineuse**. Dans ce cas la molécule passe immédiatement dans le sang tandis que dans le cas d'une injection **sous-cutanée** ou **intramusculaire**, elle devra d'abord diffuser du site d'injection vers le sang. Ces modes d'administration impliquent une lésion de la peau et réclament donc des précautions particulières. Dans ces conditions, l'administration par la bouche (*per os*) beaucoup plus simple sera plus fréquemment employée ; le passage de la substance dans le sang s'effectuant ensuite au niveau de la muqueuse stomacale ou intestinale. Cette voie a pour inconvénient de voir la substance traverser obligatoirement le foie (système porte) avant d'aboutir dans la circulation générale. Il faut se souvenir de ce phénomène pour les substances rapidement métabolisées au niveau du foie ou même inactivées (élimination présystémique, effet de « premier passage », p. 42). Par **voie rectale** une partie au moins des molécules passera également par le système porte avant d'aboutir à la circulation générale, car seules les veines de l'extrémité du rectum aboutissent directement à la veine cave. Le passage par le foie sera évité dans le cas d'une absorption buccale ou sublinguale car le système veineux drainant la muqueuse buccale aboutit directement dans la partie supérieure de la veine cave. Le phénomène sera identique pour une **substance inhalée** (p. 14). Mais dans ce mode d'administration, on recherche principalement un effet

local et seulement exceptionnellement un effet systémique. Dans certaines conditions, une substance peut également être appliquée sur la peau : système thérapeutique **transdermique** (p. 12). Dans ce cas, la substance diffuse lentement à partir d'un réservoir, traverse la peau et aboutit finalement dans la circulation sanguine. Seul un petit nombre de molécules peut être délivré par voie transdermique. La possibilité d'utiliser cette voie dépend des propriétés physicochimiques du médicament et des nécessités thérapeutiques (effet immédiat ou de longue durée).

La rapidité avec laquelle une substance se répand dans l'organisme sera fonction du mode et du site d'application. La distribution d'une substance administrée par **voie intraveineuse** est plus rapide que pour une injection **intramusculaire** et encore plus rapide que par voie **sous-cutanée**. Par voie **buccale** ou **sublinguale**, une substance passe dans le sang plus rapidement que par administration classique sous forme de dragée **per os**. En effet, le médicament est alors proche du site d'absorption et l'on obtient, par dissolution dans la salive d'une dose individuelle, des concentrations locales très élevées qui accélèrent l'absorption au niveau de l'épithélium de la cavité buccale. Ceci ne s'applique pas aux médicaments peu solubles dans l'eau ou à ceux qui se résorbent difficilement. Pour ces substances, l'administration orale est indiquée car le volume de dissolution et la surface d'échange sont plus importants dans l'intestin grêle que dans la cavité buccale.

Sous le terme de **biodisponibilité** on désigne la fraction de la substance administrée qui parvient dans la circulation, c'est-à-dire qui sera disponible par voie systémique. Plus l'élimination présystémique d'une substance administrée est importante et plus sa biodisponibilité est faible.





A. Du site d'application à la distribution

## Les sites d'action des médicaments

Le but de l'utilisation des médicaments est de régler certains événements biologiques pour diminuer ou éliminer les manifestations de la maladie. La plus petite des unités vivantes d'un organisme est la **cellule**. La membrane cellulaire ou plasmalemmme sépare de façon efficace la cellule de son environnement et permet ainsi le maintien d'une vie intérieure indépendante. Des **protéines de transport** dans la membrane assurent le *contrôle des échanges de matière avec le milieu environnant*. Ces protéines peuvent être des pompes, systèmes de transport actif nécessitant de l'énergie ( $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  ATPase, p. 130), d'autres transporteurs (« carrier », par exemple le co-transport Na/glucose, p. 176) ou des canaux ioniques (canal sodique, p. 136 ou canal calcique, P. 122) (1).

La *coordination des fonctions de chaque cellule* est indispensable à la survie de l'organisme et donc des cellules elles-mêmes. Ce contrôle des fonctions cellulaires s'effectue au moyen de messagers chimiques qui véhiculent l'information. Parmi ces médiateurs, les neurotransmetteurs libérés au niveau des terminaisons nerveuses, et pour lesquels les cellules possèdent des sites de liaison spécifiques ou **récepteurs**, présents sur la membrane. Les hormones sécrétées par les glandes endocrines, qui parviennent aux cellules par la circulation sanguine ou le milieu extracellulaire, servent également de signaux. Enfin, certains médiateurs peuvent provenir de cellules proches (par exemple les prostaglandines, p. 194) : influence paracrine.

L'**action des médicaments** est souvent liée à un effet sur une fonction cellulaire. Les sites actifs peuvent être les récepteurs qui captent spécifiquement les signaux (agonistes ou antagonistes des récepteurs, p. 60). La modification de l'activité d'un système de transport peut également contrôler une fonction cellulaire (ex. : glycosides cardiaques, p. 130, diurétiques de l'anse, p. 160 ou antagonistes calciques,

p. 122). Les molécules peuvent aussi agir directement à l'intérieur des cellules, sur le métabolisme général, par exemple en bloquant une enzyme (inhibiteurs des phosphodiesterases, p. 132) ou en la stimulant (nitrates organiques, P. 120) (2).

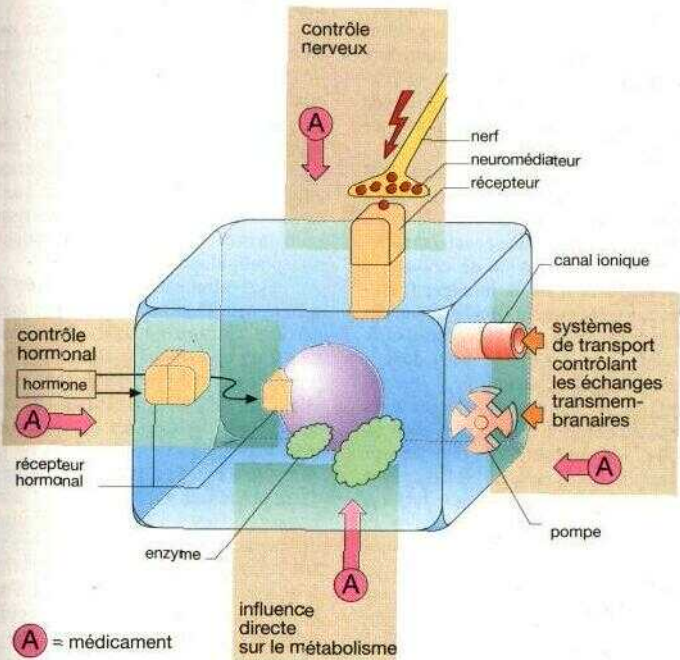
Au contraire, des molécules agissant sur la couche externe de la membrane cellulaire, celles qui touchent l'intérieur des cellules doivent traverser cette membrane.

La **membrane cellulaire** est composée d'une **double couche de phospholipides** (épaisseur d'environ  $80 \text{ \AA} = 8 \text{ nm}$ ) dans laquelle sont intégrées des protéines (protéines intégrales, par exemple récepteurs ou protéines de transport). La molécule de **phospholipide** comporte deux *acides gras* à longue chaîne, estérifiés chacun sur une fonction alcool hydrophile du *glycérol*. La troisième fonction alcool du glycérol est liée à un *acide phosphorique* qui lui-même porte un *résidu supplémentaire*, par exemple un alcool tel la choline (pour donner la phosphatidylcholine ou lécithine), un acide aminé la serine ou un hexa-alcool cyclique, l'inositol. En ce qui concerne leur solubilité, les phospholipides sont des molécules amphiphiles : la partie qui contient les acides gras est lipophile, l'autre partie de la molécule (*tête polaire*) est hydrophile. Compte tenu de ce *caractère amphiphile*, les phospholipides vont s'arranger presque automatiquement en double couche dans un milieu aqueux : les têtes polaires vers l'extérieur, dirigées vers le milieu aqueux, les chaînes d'acides gras tournées vers l'intérieur de la membrane, serrées les unes contre les autres (3).

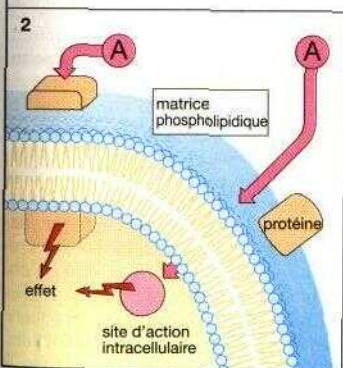
L'**intérieur hydrophobe** de la membrane phospholipidique constitue pour les molécules polaires et en particulier les molécules chargées une **barrière de diffusion** presque infranchissable. Les groupes apolaires au contraire passent facilement à travers la membrane. Ce phénomène a une influence considérable sur l'entrée, la distribution et l'élimination des médicaments.



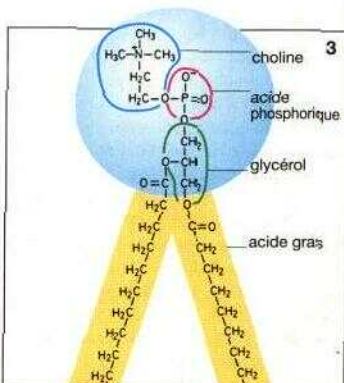
1



2



3



## Barrières externes de l'organisme

Avant d'entrer dans la circulation sanguine (absorption), une substance doit franchir les barrières qui séparent l'organisme de son environnement et délimitent le milieu intérieur. Ces limites sont constituées par la peau et les muqueuses.

Lorsque l'absorption a lieu dans **l'intestin**, la barrière est alors constituée par l'épithélium intestinal. Cet épithélium est formé d'une couche unicellulaire d'entérocytes et de cellules à mucus. Du côté de la lumière intestinale, ces cellules sont liées les unes aux autres formant la *zonula occludens* (représentée par des points noirs dans le schéma du bas à gauche).

Une *zonula occludens* (ou encore tight junction) est une région dans laquelle les membranes phospholipidiques de deux cellules voisines sont très proches l'une de l'autre et sont même reliées par l'intermédiaire de protéines incluses dans les membranes. Cette zone entoure complètement les cellules comme un anneau, de sorte que chacune d'elle est reliée aux cellules voisines, formant une barrière continue entre les deux espaces séparés par la couche cellulaire, dans le cas de l'intestin entre la lumière intestinale et l'espace intercellulaire. L'efficacité avec laquelle cette barrière empêche l'échange de substances peut être renforcée par l'alignement d'un grand nombre de ces interactions, comme par exemple dans le cas de l'endothélium des capillaires cérébraux. De plus, ces protéines de liaison semblent également servir à contrecarrer un ensemble de protéines fonctionnelles (pompes, canaux ioniques), qui sont caractéristiques des domaines membranaires séparés.

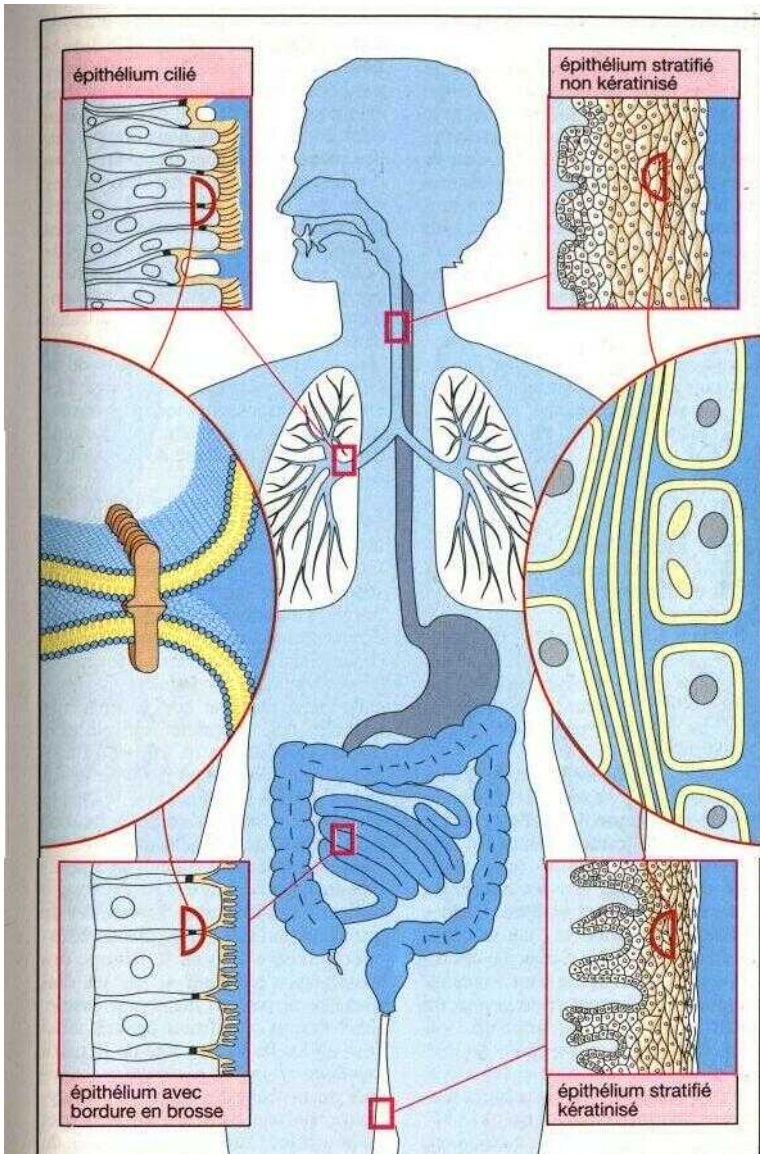
Seules les molécules dont les propriétés chimiques permettent un passage à travers la phase interne lipophile de la double couche (jaune), ou celles

pour lesquelles existe un mécanisme de transport particulier peuvent être absorbées par voie entérale.

La capacité d'absorption d'un médicament sera caractérisée par le *quotient* entre la quantité absorbée et la quantité présente dans l'intestin.

Dans **l'arbre respiratoire**, les cellules ciliées de l'épithélium sont également liées du côté luminal par des *zonulae occludens*, de façon à ce que la cavité bronchiale soit séparée des tissus pulmonaires par une double couche phospholipidique continue.

Si l'administration est orale ou sublinguale, la molécule se heurte à une barrière (**muqueuse buccale**) constituée d'un épithélium stratifié non kératinisé. Les cellules établissent entre elles des contacts ponctuels (desmosomes, non figurés sur les schémas), mais ces interactions ne ferment pas complètement l'espace intercellulaire. Cette obturation est réalisée par l'accumulation dans l'espace extracellulaire de fragments de membrane sécrétés par les cellules (voir encadré semi-circulaire à droite et au milieu). De cette manière, il existe également dans l'épithélium stratifié une couche continue de phospholipides qui, contrairement à ce qui se passe dans l'épithélium intestinal, est maintenant déposée à l'extérieur des cellules. Le même principe de barrière s'observe dans l'épithélium stratifié kératinisé de la **peau**. L'existence d'une couche continue de phospholipides signifie que seules les substances lipophiles, capables de passer à travers une membrane phospholipidique, peuvent pénétrer dans l'organisme à travers les épithéliums stratifiés. La vitesse d'absorption dépend dans ce cas de l'épaisseur de l'épithélium. Au niveau de la peau, l'absorption sera rendue encore plus difficile par la présence d'une couche cornée (*stratum corneum*) dont l'épaisseur est très variable d'une zone à l'autre.



A. Barrières externes de l'organisme

## Barrières entre le sang et les tissus

Les substances sont transportées par le sang dans les différents tissus de l'organisme. L'échange de substances entre le sang et les tissus se déroule principalement au niveau des capillaires. C'est en effet dans le lit capillaire très ramifié que la surface d'échange est la plus importante et la durée d'échange la plus longue (faible vitesse du flux sanguin). La paroi capillaire constitue également une barrière entre le sang et les tissus. Elle est formée d'une couche de cellules endothéliales entourée d'une membrane basale (représentée par un trait noir dans les schémas ci-contre). Les cellules endothéliales sont fortement associées entre elles par des jonctions cellulaires (zonula occludens désignée par Z dans le cliché de microscopie électronique en haut à gauche) de telle sorte qu'il n'existe aucun espace ni aucune lacune permettant un passage des molécules du sang vers l'espace interstitiel (E : coupe d'un érythrocyte).

Cette barrière entre le sang et les tissus a une structure variable selon les régions du corps et la perméabilité capillaire aux médicaments dépendra donc des fonctions propres de chaque cellule endothéliale.

Dans la majeure partie du réseau capillaire, par exemple dans le **muscle cardiaque**, les cellules endothéliales sont caractérisées par une **activité d'endocytose** importante. Ceci se manifeste par les nombreux replis et les vacuoles visibles dans les cellules endothéliales (indiqués par les flèches dans le cliché de microscopie électronique en haut à droite). Cette activité d'endocytose permet un transport de liquide du sang vers l'espace interstitiel et en sens inverse. Les molécules dissoutes et les médicaments peuvent ainsi franchir la barrière séparant le sang des tissus (AM : actomyosine d'une cellule cardiaque). Dans ce mode de transport, les propriétés physico-chimiques de la substance ne jouent pratiquement aucun rôle.

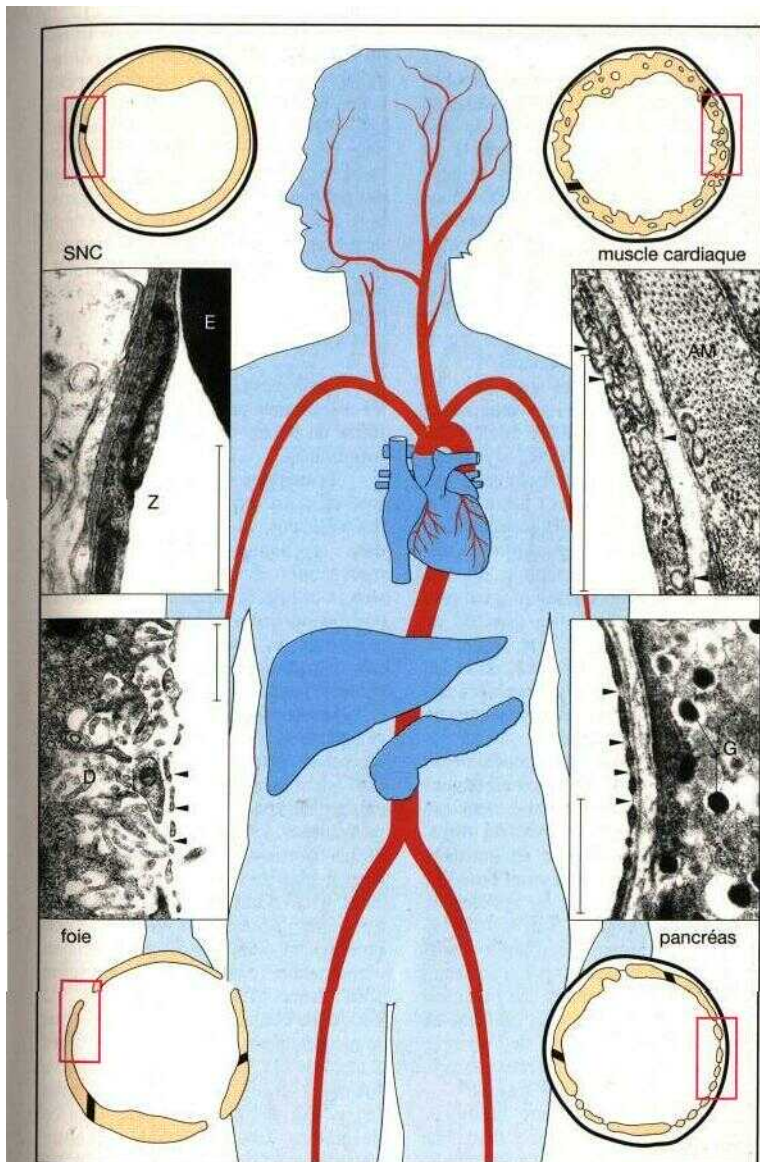
À côté de cela, il existe d'autres réseaux capillaires (par exemple dans le **pancréas**) où les cellules endothéliales présentent une série de **fenêtres**. Les cellules en effet ne sont pas liées entre elles de façon étroite mais comportent des pores uniquement recouverts d'un diaphragme (indiqué par les flèches dans le cliché en bas à droite). Diaphragme et membrane basale sont aisément traversés par les substances de faible masse moléculaire et en particulier par la majeure partie des médicaments. Ce passage est plus difficile dans le cas des macromolécules telles les protéines et il dépend alors de la taille de la molécule et de sa charge. Les endothéliums avec des fenestrations intracellulaires se trouvent par exemple dans le réseau capillaire de l'intestin et des *glandes endocrines*.

Dans le cerveau, la moelle épinière et le **système nerveux central**, les cellules endothéliales ont une activité d'endocytose très faible et ne possèdent aucun pore. Pour franchir la **barrière hémato-encéphalique**, le médicament doit alors traverser la cellule endothéliale et donc franchir les membranes lumenales et basales. Ce franchissement suppose que la molécule possède des propriétés physicochimiques particulières (p. 26) ou un mécanisme de transport propre (voir le cas de la L-DOPA p. 186).

Dans le **foie**, il n'existe aucun obstacle au passage des substances entre le sang et l'espace interstitiel. Les cellules endothéliales comportent au contact des milieux extracellulaires des fenêtres de grande taille (100 nm de diamètre, espace de Disse : D) où le passage des molécules n'est gêné ni par un diaphragme ni par une membrane basale. Des barrières de diffusion peuvent aussi être situées de l'autre côté de la paroi capillaire ; *barrière placentaire* constituée par la fusion des cellules du syncytiotrophoblaste, barrière entre le sang et les testicules formée par les cellules de Sertoli reliées les unes aux autres.

(Les traits verticaux dans les clichés de microscopie électronique correspondent à 1  $\mu$ m.)





A. Barrières entre le sang et les tissus

### Passage à travers les membranes

La capacité de traverser une double couche phospholipidique est indispensable à la fois pour l'absorption du médicament, son entrée dans la cellule ou les organites subcellulaires et le passage de la barrière hémato-encéphalique. Nous avons vu que les propriétés amphiphiles des phospholipides conduisent à la formation d'une double couche dont l'intérieur est hydrophobe et la surface hydrophile (p.20). Une molécule pourra traverser cette membrane de trois façons distinctes.

**Diffusion (A).** Les substances lipophiles (points rouges) peuvent passer de l'espace extracellulaire (coloré en jaune) dans la membrane, s'y accumuler et de là passer en direction du cytosol (coloré en bleu ciel). La direction et la rapidité du transport dépendent du rapport des concentrations entre les milieux liquides et la membrane. Plus la différence de concentration (gradient) est importante et plus la quantité de substance transportée par unité de temps sera forte (loi de Fick). Pour les molécules hydrophiles (triangles bleus) la membrane lipidique constitue un obstacle infranchissable.

**Transport (B).** Indépendamment de leurs propriétés physico-chimiques et de leur caractère lipophile, certaines molécules peuvent traverser la membrane par l'intermédiaire de transporteurs. La substance doit alors posséder une forte affinité pour un système de transport qui assurera son transfert à travers la membrane (les triangles bleus passent la membrane par l'intermédiaire d'un transporteur). Le *transport actif* se produit contre un gradient de concentration et nécessite de l'énergie. Le *transport facilité* s'effectue dans le sens du gradient de concentration.

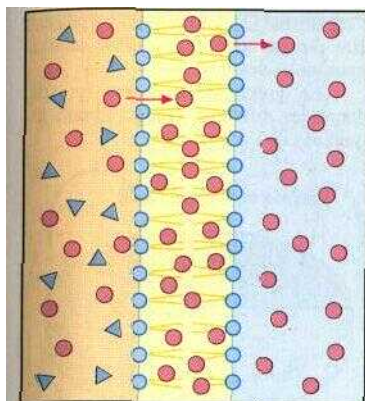
Ce passage peut être inhibé de façon compétitive par une deuxième molécule ayant elle aussi une affinité élevée pour le même système de transport. Si une molécule ne se fixe pas au transporteur (cercle bleu), elle ne sera pas transportée. Les médicaments em-

pruntent en fait les systèmes de transport propres aux molécules physiologiques : par exemple le transporteur des acides aminés dans le cas du passage de la L-DOPA à travers la barrière intestinale ou la barrière hémato-encéphalique (p. 186) ou bien les transporteurs des polypeptides basiques pour le transport des aminoglycosides à travers la membrane luminale des tubules rénaux (p. 276). Seules les substances qui présentent une similitude avec les substrats physiologiques des systèmes de transport ont une bonne affinité pour ceux-ci.

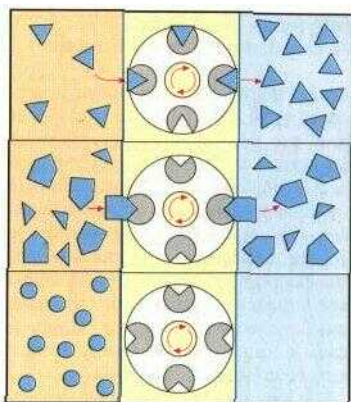
Finalement, le passage à travers les membranes peut s'effectuer sous la forme de petites vésicules entourées de membranes.

**Transport vésiculaire / endocytose (C).** Au moment de la formation des vésicules, la molécule en solution dans le liquide extracellulaire s'y trouve enfermée puis transportée à travers la cellule. Il peut aussi se produire une fusion des vésicules de phagocytose, avec les lysosomes aboutissant à une dégradation des substances transportées (phagolysosomes).

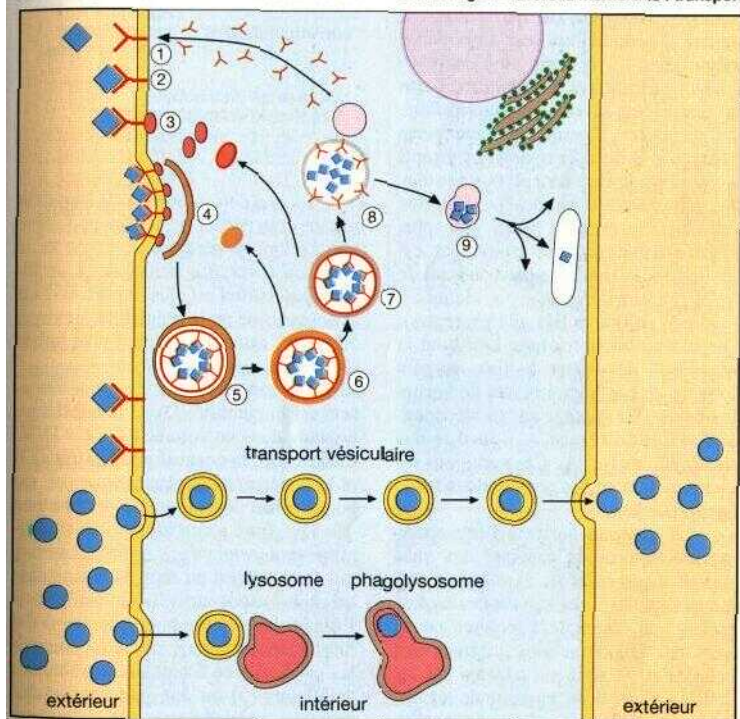
**Internalisation médiée par un récepteur (C).** La molécule se lie à des récepteurs présents dans la membrane (1, 2) dont les domaines intracellulaires entrent en contact avec des protéines particulières (3) (adaptines). Les complexes formés se déplacent latéralement dans le plan de la membrane et s'associent avec d'autres complexes. Cette association nécessite la présence d'une protéine, la clathrine (4). Le domaine membranaire ainsi affecté s'invagine sous forme d'une vésicule (5). La couche de clathrine sera rejetée presque immédiatement (6), puis plus tard l'adaptine (7). La vésicule résiduelle va fusionner avec un endosome primaire (8), ce qui aboutit à une augmentation de protons dans la vésicule. Le complexe avec le récepteur se dissocie ; le récepteur est recyclé à nouveau dans la membrane. Le contenu de l'endosome primaire (9) sera ensuite transporté vers différents organites subcellulaires.



A. Passage à travers la membrane : diffusion



B. Passage à travers la membrane : transport



C.. Passage à travers la membrane : endocytose et exocytose

### Différentes possibilités de distribution d'un médicament

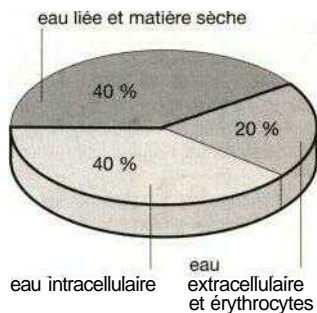
Après l'entrée dans l'organisme, la substance se distribue dans le sang (1), et peut par son intermédiaire atteindre également les tissus. La distribution peut se limiter à l'espace extracellulaire (volume plasmatique + volume interstitiel) (2), ou comprendra également le volume cellulaire (3). Certaines substances peuvent se fixer très fortement aux structures tissulaires de telle sorte que la concentration de la substance dans le sang décroisse fortement mais sans entraîner de dissociation (4).

Compte tenu de leur taille, les macromolécules restent confinées à l'intérieur des vaisseaux car leur passage à travers l'endothélium est impossible même dans les régions où l'endothélium des capillaires est fenestré. Cette propriété peut avoir des implications thérapeutiques. Lorsqu'après une perte de sang, le lit vasculaire doit être rempli à nouveau, on injectera alors une solution remplaçant le plasma (p. 150). Les substances fortement liées aux protéines plasmatiques se trouveront essentiellement dans l'espace vasculaire (p. 30, mesure du volume plasmatique à l'aide de colorants liés aux protéines). Les substances libres (non liées) ont la possibilité de quitter le flux sanguin dans des zones bien précises de l'arbre vasculaire. Ce passage dépendra cependant de la différence de structure des endothéliums (p. 24). Ces variations régionales ne sont pas représentées sur la figure ci-contre.

La distribution dans l'organisme est fonction de la capacité des substances à traverser les membranes cellulaires (p. 20). Les substances hydrophiles (par exemple l'inuline) ne se lient pas aux structures externes des cellules et ne sont pas captées par les cellules. Il est donc possible de les utiliser pour évaluer le volume extracellulaire (2). Les molécules liposolubles passent la membrane cellulaire et il est même possible d'aboutir à une distribution homogène de la substance dans

l'organisme (3). Le poids du corps peut être reparté comme le montre le diagramme ci-dessous.

Le graphique ci-contre (p. 29) donne les différents compartiments liquidiens de l'organisme.

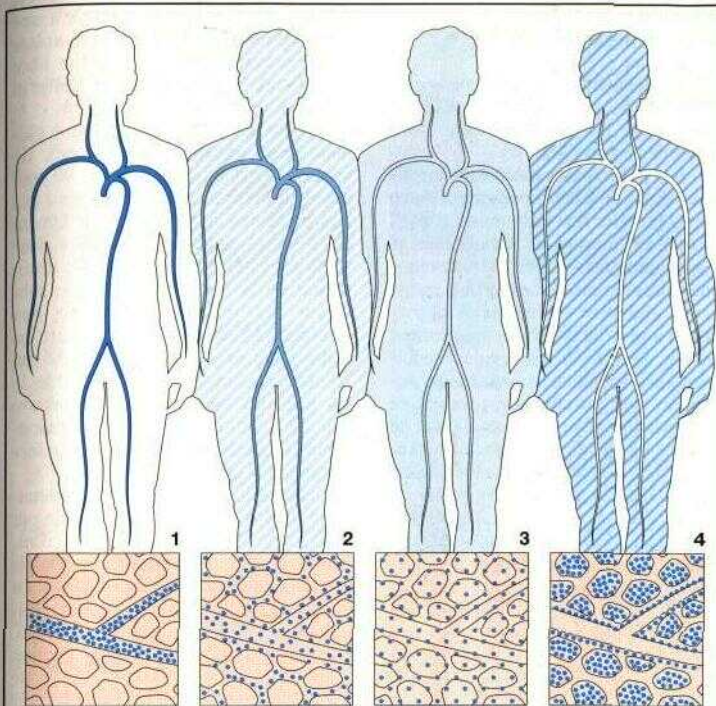


Volumes de distribution potentiels d'un médicament

La proportion entre le volume du liquide interstitiel et l'eau cellulaire varie selon les périodes de la vie et le poids du corps. Le pourcentage du liquide interstitiel est plus important chez le nouveau-né ou le prématuré (environ 50 % de l'eau corporelle) et plus faible chez l'obèse ou le sujet âgé.

La concentration ( $c$ ) d'une solution est la quantité ( $D$ ) de la substance dissoute dans un volume ( $V$ ) :  $c = D/V$ . Connaissant la quantité administrée ( $D$ ) et la concentration plasmatique ( $c$ ), on peut évaluer le volume de distribution  $V = D/c$ . Il ne s'agit en fait que du volume *apparent* ( $V_{pp}$ ) de distribution, qui serait atteint en supposant une distribution homogène de la molécule dans l'organisme. Cette homogénéité n'est pratiquement jamais observée lorsque les molécules se fixent aux membranes cellulaires (5) ou aux membranes des organites subcellulaires (6) ou encore se concentrent dans ceux-ci (7). Le volume apparent ( $V_{app}$ ) peut donc être plus important que le volume réellement accessible.



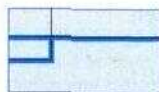
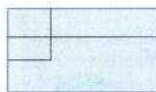
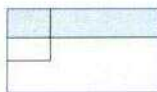


distribution dans les tissus

plasma	interstitium
6%	25%
4%	65%

érythrocytes

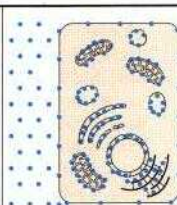
espace intracellulaire



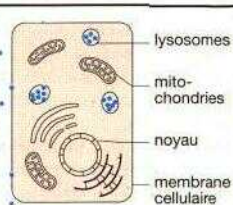
répartition de l'eau dans l'organisme



5



6



7

## A. Possibilités de distribution d'une substance dans l'organisme

### Liaison des médicaments aux protéines plasmatiques

Les médicaments peuvent s'associer aux protéines plasmatiques, présentes dans le sang en grande quantité, pour former des complexes.

Les **principales molécules impliquées dans ce phénomène de liaison** sont en premier lieu l'albumine et dans une moindre mesure les (i-globulines et les glycoprotéines acides. D'autres protéines plasmatiques (transcortine, transferrine, globuline de liaison de la thyroxine) jouent un rôle mais uniquement dans la liaison de molécules spécifiques. L'importance de la liaison dépend des concentrations respectives de chacun des membres de la réaction et de l'affinité de la substance pour les protéines. La concentration d'albumine dans le plasma est d'environ 4,6 g/100 ml soit 0,6 mM ce qui représente une capacité de liaison considérable. L'affinité des substances pour les protéines plasmatiques est de l'ordre de  $10^{-3}$  à  $10^5$  M (Kd), nettement plus faible que leur affinité pour des structures de liaison spécifique (récepteurs). Dans ces conditions, la liaison de la plupart des médicaments aux protéines plasmatiques est pratiquement proportionnelle à la concentration (à l'exception de l'acide salicylique ou de certains sulfamides).

La molécule d'albumine possède des sites de liaison différents pour les molécules anioniques et cationiques. La formation des complexes peut être due à des liaisons ioniques, bien qu'interviennent également des liaisons de Van der Waals (p. 58). L'importance de la liaison est corrélée avec le caractère hydrophobe de la molécule (propriété d'une molécule d'être repoussée par les molécules d'eau).

La liaison aux protéines plasmatiques se produit très rapidement et est réversible : ceci signifie qu'à chaque modification de la concentration de la forme non liée correspond immédiatement un changement proportionnel de la concentration de la forme liée. Cette

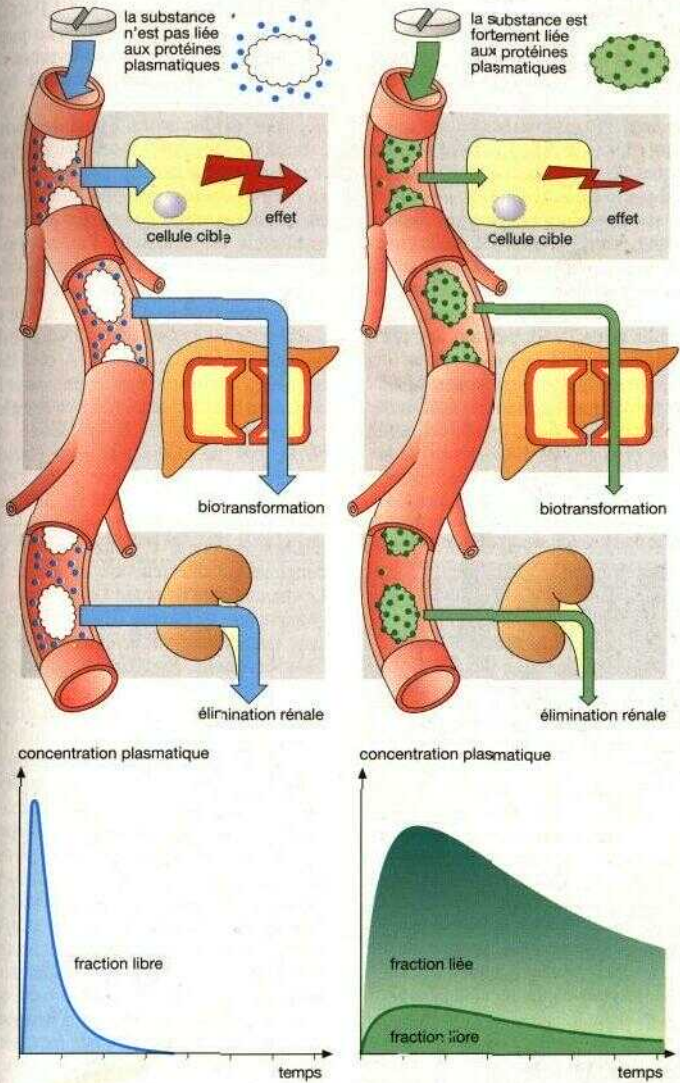
liaison aux protéines du plasma a une signification physiologique importante car la concentration de la forme libre conditionne 1. l'importance de l'effet et 2. la vitesse d'élimination.

Pour une même concentration globale (par exemple 100 ng/ml), la concentration efficace sera de 90 ng/l pour une substance dont 10 % sont liés aux protéines du plasma et seulement de 1 ng/ml pour une substance dont 99 % sont liés aux protéines. La diminution de la fraction libre d'une substance par suite de sa liaison aux protéines affecte aussi sa biotransformation, par exemple hépatique, ou son élimination rénale : en effet, seule la fraction libre du médicament pénétrera dans les cellules hépatiques responsables de cette transformation ou sera filtrée par les glomérules.

Lorsque la concentration plasmatique libre d'une molécule diminue par suite d'une bioconversion ou de l'élimination rénale, celle-ci sera libérée de ses sites de liaison sur les protéines du plasma. La liaison aux protéines plasmatiques s'apparente à une réserve qui, certes, diminue l'intensité de l'action mais prolonge également la durée de l'action en ralentissant la dégradation et l'élimination.

Lorsque deux substances ont une affinité élevée pour les mêmes sites de liaison de l'albumine, on pourra observer des phénomènes de compétition au niveau de ces sites : une molécule peut déplacer une deuxième substance de ses sites de liaison à l'albumine et donc augmenter la concentration libre et active de cette deuxième molécule (forme **d'interaction médicamenteuse**). L'augmentation de la concentration libre de la substance déplacée entraîne une augmentation de son activité mais également une accélération de son élimination.

Une diminution de la concentration d'albumine (maladie de foie, syndrome néphrétique, mauvais état général) provoque une modification de la pharmacocinétique des substances fortement liées à l'albumine.



A. Importance de la liaison aux protéines pour la durée et l'importance de l'effet

## Rôle du foie dans la dégradation des médicaments

Le foie est l'organe principal du métabolisme des médicaments, il reçoit par la veine porte 1,1 l de sang par minute et environ 350 ml/min de l'artère hépatique. Dans le foie coule également presque un tiers du volume sanguin éjecté par le cœur. Enfin le foie contient dans ses vaisseaux et ses sinus 500 ml de sang. Compte-tenu de l'élargissement de la section des vaisseaux au niveau du foie, le flux sanguin y sera ralenti (A). Par ailleurs, l'organisation particulière de l'endothélium des sinus hépatiques (p. 24) permet même aux protéines de quitter rapidement le flux sanguin. L'endothélium perfore autorise un contact étroit, inhabituel, entre le sang et la cellule du parenchyme hépatique et un échange rapide des substances. Ce phénomène est encore favorisé par la présence de microvillosités sur la surface des hépatocytes tournés vers ces sinus.

L'hépatocyte déverse la bile dans un canalicule biliaire complètement séparé de l'espace vasculaire. Cette activité sécrétoire entraîne dans la cellule hépatique un mouvement de liquide dirigé vers le pôle biliaire (A).

Les hépatocytes contiennent dans les mitochondries ou les membranes des **réticulums lisses** (RE1) et rugueux (REr) un grand nombre d'enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments. Les enzymes du réticulum lisse jouent le rôle le plus important car c'est à ce niveau qu'ont lieu les réactions d'oxydo-réduction et l'utilisation directe d'oxygène moléculaire. Comme ces enzymes peuvent également catalyser des hydroxylations ou la rupture oxydative de liaisons N-C ou O-C, on les appelle **hydroxylases** ou **oxydases à fonctions mixtes**. L'élément fondamental de ce système enzymatique est le **cytochrome P-450**.

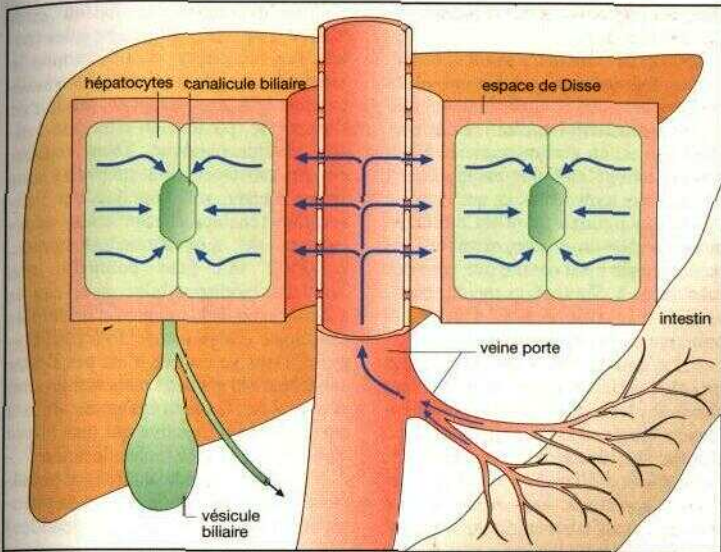
Sous forme oxydée ( $\text{Fe}^{III}$  / P450) il lie son substrat (R-H). Le complexe

$\text{Fe}^{III}$  / P450-RH est ensuite réduit par le NADPH. Il lie  $\text{O}_2$  :  $\text{O}_2 - \text{Fe}^{II}$  / P-450-RH. Après capture d'un électron supplémentaire, le complexe se dissocie en  $\text{Fe}^{II}$  / P-450,  $\text{H}_2\text{O}$  et la substance hydroxylée R-OH.

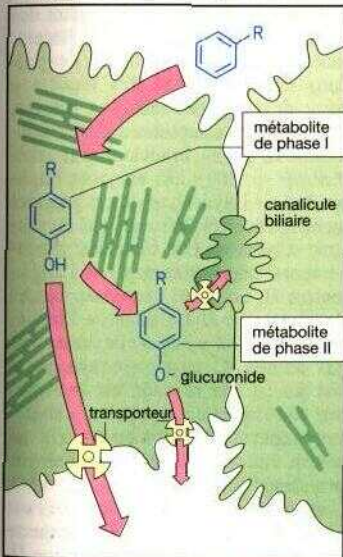
Les médicaments lipophiles sont extraits du sang par les cellules du foie plus rapidement que les molécules hydrophiles et atteignent plus facilement les oxydases mixtes intégrées dans la membrane du réticulum. Par exemple (B) une substance rendue hydrophobe par la présence d'un substituant aromatique (phényl) pourra être hydroxylée et acquérir ainsi un caractère hydrophile (réactions de phase I, p. 34). À côté des oxydases, on trouve également dans le réticulum lisse des réductases et des glucuronyl transférases. En présence de NAD, ces dernières couplent l'acide glucuronique à un groupe hydroxyle, carbonyle, aminé ou amide (p. 38), par exemple, sur le phénol provenant de la réaction de phase I. Cette réaction de couplage est dite réaction de phase II. Les métabolites de phase I et de phase II peuvent être à nouveau déversés dans le sang (sans doute par un phénomène de transport passif, fonction des gradients) ou sécrétés dans la bile.

Lors d'une stimulation prolongée d'une des enzymes de la membrane du réticulum, par exemple par un médicament tel le phénobarbital, on observe une augmentation du réticulum lisse (C vs D). Cette **induction enzymatique**, hypertrophie liée à l'utilisation, touche de la même manière la plupart des enzymes localisées dans la membrane du réticulum lisse. Ce phénomène entraîne naturellement l'accélération de la dégradation de la molécule inductrice mais aussi de celle d'autres médicaments (une autre des formes **d'interaction médicamenteuse**). Cette induction se développe en quelques jours après le début des traitements, multiplie par un facteur 2-3 la vitesse de transformation et décroît de nouveau après arrêt de la stimulation.

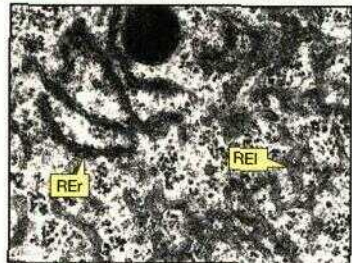




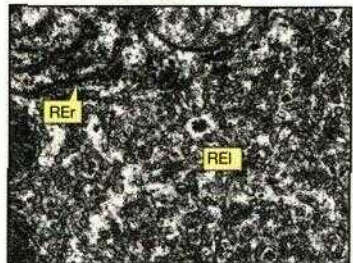
A. Répartition du flux sanguin dans la veine porte, l'espace de Disse et les hépatocytes



B. Devenir d'une molécule dans le foie



C. Cellule hépatique normale



D. Cellule hépatique après traitement par le phénobarbital

## Biotransformation des médicaments

Beaucoup de substances ayant une utilisation thérapeutique subissent dans l'organisme une transformation chimique (**biotransformation**). Cette modification est en général associée à une perte d'activité et à une augmentation du caractère hydrophile, ce qui favorise l'élimination rénale (p. 40). Comme un bon contrôle de la concentration des médicaments n'est obtenu que pour des substances à élimination rapide, beaucoup de médicaments possèdent un site préférentiel de dégradation.

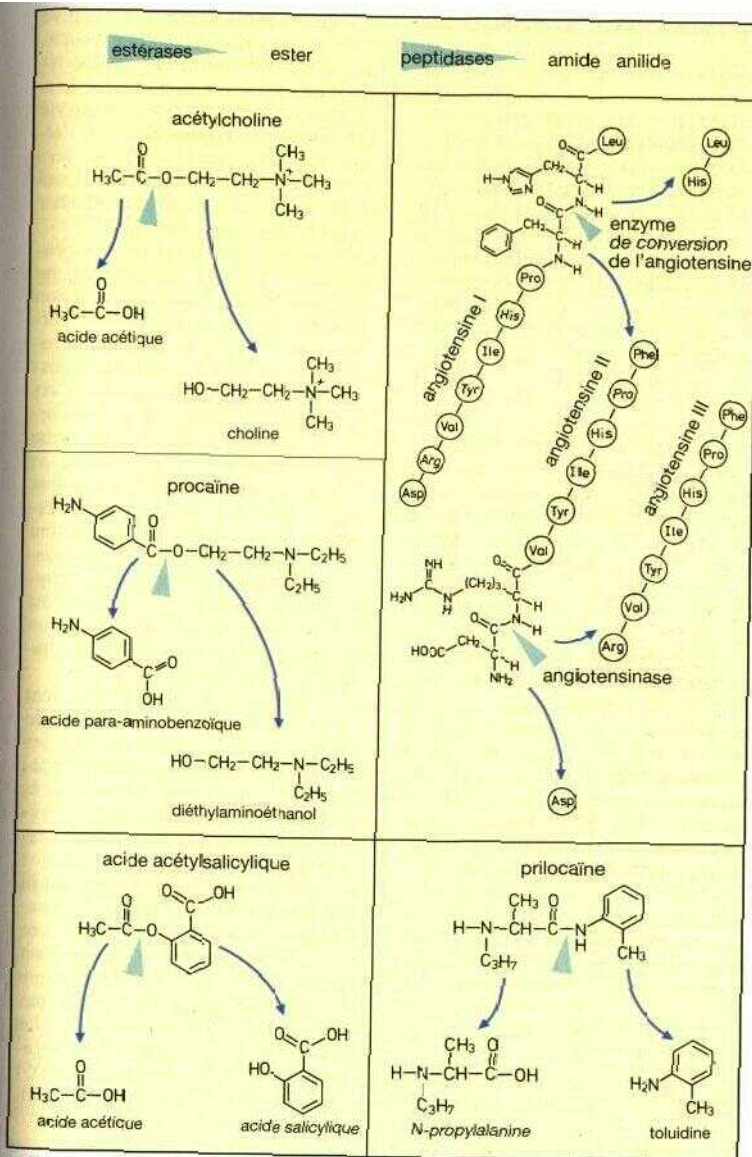
La liaison ester constitue l'un de ces sites préférentiels d'attaque et sera clivée (hydrolysée) sous l'action d'enzymes. *L'hydrolyse d'un médicament*, comme les réactions *d'oxydation*, de *réduction* et *d'alkylation* ou de *désalkylation*, appartient aux **réactions de phase I** du métabolisme. On regroupe sous ce terme toutes les réactions qui impliquent une modification de la molécule active. Les **réactions de phase II** aboutissent à des **produits conjugués** formés à partir des médicaments eux-mêmes, ou des métabolites issus de la phase I par conjugaison avec l'acide glucuronique ou sulfurique (p. 38).

Comme exemple de la rapidité avec laquelle la liaison ester est hydrolysée, on peut citer le cas d'un neuro-médiateur endogène, l'acétylcholine. Cette molécule est détruite si rapidement par l'acétylcholine estérase spécifique et les cholinestérases sériques non Spécifiques (p. 100, p. 102) que son utilisation thérapeutique est impossible. L'hydrolyse d'autres esters par les estérases se produit plus lentement mais toujours très rapidement par comparaison avec les autres réactions de biotransformation. Ceci est mis en évidence par l'exemple de la procaine, un anesthésique local qui ne présente en temps normal aucun effet secondaire dans les autres tissus de l'organisme. La molécule est en effet inactivée dès son passage dans le sang.

La rupture d'une liaison ester n'aboutit pas obligatoirement à des métabolites totalement inactifs comme le montre l'exemple de l'acide acétylsalicylique. L'acide salicylique, produit de l'hydrolyse, possède en effet une activité pharmacologique. Dans certains cas, les substances sont préparées sous forme d'ester, soit pour faciliter l'absorption (énalaprilVforme acide, undécanoate de testostérone/testostérone, p. 250), soit pour permettre une meilleure biodisponibilité au niveau de l'estomac ou de la muqueuse intestinale (succinate d'érythromycine/érythromycine). Dans ce cas, ce n'est pas l'ester lui-même qui est actif mais son produit d'hydrolyse. On peut également utiliser une *prodrogue* inactive qui sera clivée dans le sang en une molécule active.

Quelques médicaments qui possèdent une liaison amide comme la pnclocaïne (et naturellement les peptides) pourront être hydrolysés et inactivés par des peptidases.

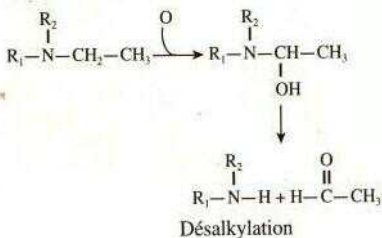
Les peptidases ont cependant des propriétés pharmacologiques intéressantes car elles peuvent libérer des produits de dégradation très réactifs à partir de molécules inactives (fibrine, p. 124) ou des peptides actifs (angiotensine II, p. 124, bradykinine et enképhalines, p. 208). Les enzymes impliquées dans l'hydrolyse de ces peptides montrent une étroite spécificité de substrat et peuvent être bloquées sélectivement. Prenons l'exemple de l'angiotensine II, un agent vasoconstricteur : l'angiotensine II est issue de l'angiotensine I par élimination des deux acides aminés C terminaux leucine et histidine. Cette réaction est catalysée par une dipeptidase appelée « angiotensin converting enzyme » (ACE), qui pourra être bloquée par un analogue peptidique tel le captopril (p. 124). L'angiotensine II sera dégradée par l'angiotensinase A qui coupe l'asparagine N terminale de l'angiotensine II. L'angiotensine III ainsi formée n'a aucune activité vasoconstrictrice.



A. Exemples de réactions du métabolisme des médicaments (hydrolyse)

Les réactions **d'oxydation** sont de deux types : celles où un oxygène est ajouté à la molécule, et celles où une partie de la molécule sera éliminée à la suite d'une oxydation primaire. Les réactions **d'hydroxylation** ou de **formation d'époxydes** ou de **sulfoxides** appartiennent à la première de ces deux catégories. Un substituant alkyl (par exemple le pentobarbital) ou un cycle aromatique (propranolol) pourront être hydroxylés. Dans les deux cas, les produits formés seront ensuite conjugués dans une réaction de phase II, par exemple avec l'acide glucuronique. Une hydroxylation peut également se produire sur un azote pour former une hydroxylamine (par exemple le paracétamol). Le benzène, les composés aromatiques polycycliques (benzopyrènes) et les hydrocarbures cycliques insaturés peuvent être transformés en **époxydes** par des mono-oxygénases. Compte tenu de leur caractère électrophile, ces composés sont très réactifs et par la même toxiques pour le foie, et vraisemblablement cancérogènes.

Le deuxième type de réaction d'oxydation du métabolisme comprend les réactions de **désalkylation**. Dans le cas des aminés la désalkylation sur l'azote débute par l'hydroxylation d'un groupement alkyl, sur le carbone proche de l'azote. Le produit intermédiaire n'est pas stable et se dissocie pour donner l'aminé désalkylée et l'aldéhyde du substituant éliminé. La désalkylation sur l'oxygène (par exemple pour la phénacétine) ou la désarylation sur le soufre (par exemple pour l'azathioprine) ont lieu de la même façon.



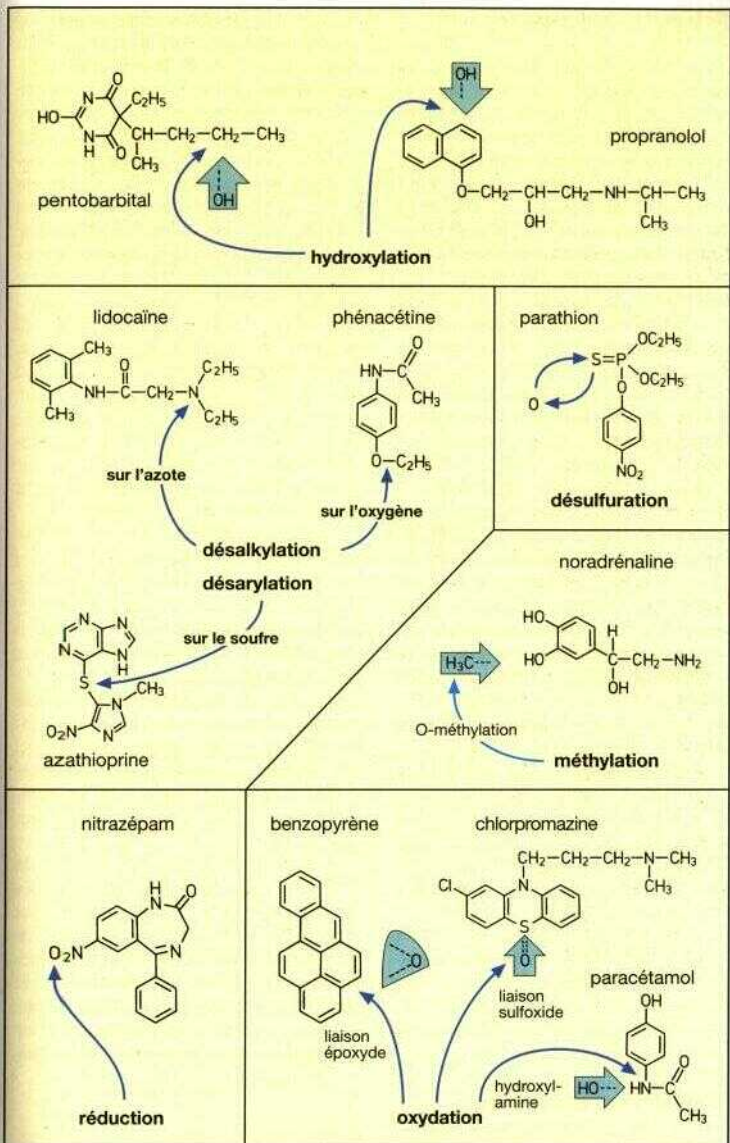
Une **désamination** oxydative c'est-à-dire l'élimination d'un groupement  $\text{NH}_2$ , correspond à la désalkylation d'une aminé primaire ( $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{H}$ ). Le produit intermédiaire hydroxylé se dissocie en ammoniacque et en l'aldéhyde correspondant. Ce dernier sera ensuite partiellement réduit en alcool et partiellement oxydé pour donner l'acide carboxylique homologue.

Les réactions de **réduction** peuvent avoir lieu sur un atome d'oxygène ou d'azote. Dans le cas de la réduction de la cortisone en hydrocortisone (cortisol) ou de la prednisone en prednisolone, un groupement céto est transformé en groupement hydroxylé. Ceci est d'ailleurs un exemple de la transformation d'un médicament en sa forme active (bioactivation). Sur l'azote se produit une réduction du groupement azo ou nitro (par exemple le nitrázépam). Les groupements nitro seront finalement réduits en aminé après passage par des groupements nitroso et hydroxylamine. La déshalogénation est également un phénomène de réduction touchant le carbone (par exemple l'halothane, p. 216).

Les groupements méthyl peuvent être transférés par une succession de méthyltransférases spécifiques sur les groupements hydroxylés (**O-méthylation**, par exemple la noradrénaline) et sur les groupements aminés (**N-méthylation**, par exemple sérotonine, histamine, noradrénaline).

Au niveau des liaisons thio peut se produire une **désulfuration** avec remplacement d'un soufre par un oxygène (par exemple parathion). Cette réaction montre une fois de plus qu'une réaction de biotransformation ne conduit pas obligatoirement à une inactivation. Le paraoxon (E 600) formé dans l'organisme à partir du parathion (E 605) est la véritable molécule active (p. 102).





A. Exemples de réactions du métabolisme des médicaments

### Cycle entéro-hépatique (A)

Les molécules, qui après prise orale sont absorbées au niveau de l'intestin, parviennent au foie par la veine porte et peuvent être immédiatement couplées à l'acide glucuronique (Figure B, dans le cas de l'acide salicylique), à l'acide sulfurique (Figure B, cas du bisacodyl après désacétylation) ou à d'autres molécules. Les produits conjugués hydrophiles peuvent aussi être éliminés par voie biliaire, ils sont alors sécrétés par les hépatocytes dans le liquide biliaire, par l'intermédiaire de mécanismes de transport et aboutissent de nouveau à l'intestin. Les molécules conjuguées hydrophiles ne peuvent pas traverser l'épithélium intestinal. Les 0-glucuronides sont cependant attaqués par les P-glucuronidases des bactéries du côlon et la molécule libre peut être à nouveau absorbée. Il se constitue ainsi un cycle entéro-hépatique dans lequel les molécules semblent retenues prisonnières. Les produits de conjugaison passent non seulement des cellules hépatiques dans la bile mais également dans le sang. Les glucuronides dont la masse moléculaire est inférieure à 300 passent de façon préférentielle dans le sang, ceux dont la masse est supérieure à 300 passent surtout dans la bile. Les glucuronides déversés dans le sang par les cellules hépatiques seront filtrés au niveau des glomérules mais compte tenu de leur faible lipophilie, ils ne seront pas réabsorbés comme d'autres substances mais éliminés dans l'urine.

Les médicaments qui subissent un cycle entéro-hépatique seront également éliminés lentement. On peut citer comme exemple la digitoxine et certains anti-inflammatoires non stéroïdiens.

### Réactions de conjugaison (B)

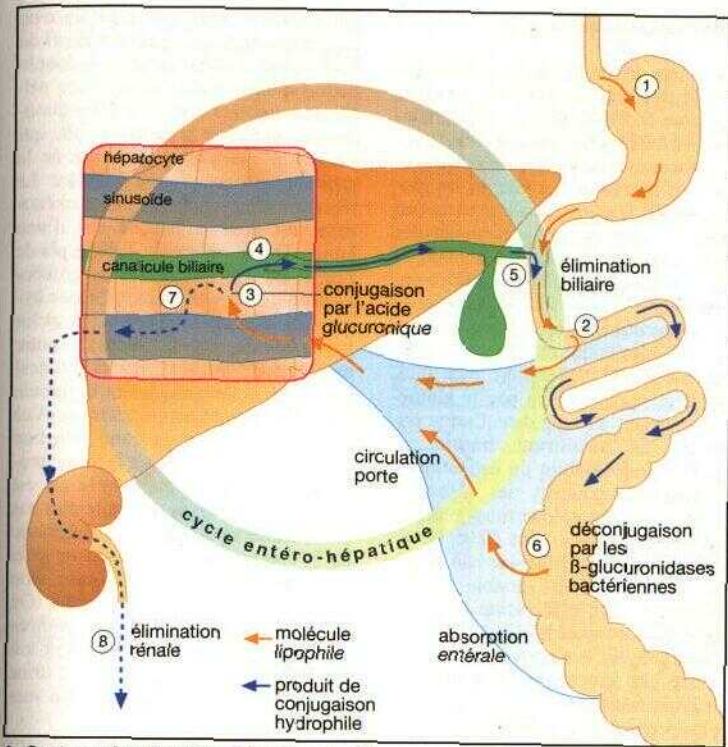
La plus importante des réactions de conjugaison (réactions de phase II) est l'association d'une molécule ou de son métabolite à l'acide glucuronique. Le groupement carboxyle de l'acide glu-

ronique est presque complètement dissocié dans la zone de pH du sang ou du liquide extracellulaire ; cette charge négative confère à la molécule conjuguée une polarité élevée et donc une faible capacité de passage à travers les membranes. Cette réaction de conjugaison ne se produit pas spontanément mais seulement lorsque l'acide glucuronique se trouve sous forme active, lié à l'UDF (uridine diphosphate). Les glucuronyl-transférases microsomiales transfèrent l'acide glucuronique de ce complexe à la molécule réceptrice. Lorsque cette molécule réceptrice est un phénol ou un alcool, on obtient un éther-glucuronide, s'il s'agit d'un groupement carboxyle se forme un ester-glucuronide. Dans les deux cas, les molécules formées sont des 0-glucuronides. Avec les aminés, on peut former les N-glucuronides qui eux ne sont pas clivés par les P-glucuronidases.

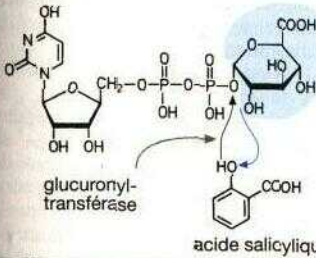
Dans le cytoplasme, les sulfo-transférases solubles transfèrent un groupement sulfate (sous forme activée 3'phosphoadénosine-5'phosphosulfate) sur un alcool ou un phénol. Le produit conjugué est alors un acide, comme dans le cas des glucuronides.

Ceci le distingue des produits conjugués formés sous l'action d'acyl-transférase entre un groupement alcool ou un phénol et un groupement acétate activé (acétyl-coenzyme A). Ce composé conjugué ne possède aucun caractère acide.

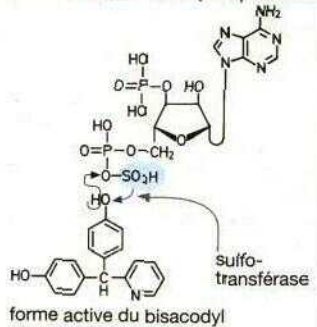
Les acyltransférases sont enfin utilisées également pour le transfert des acides aminés glycine ou glutamine sur des acides carboxyliques. Il se forme alors une liaison amide entre une fonction acide de la molécule réceptrice et le groupement aminé de l'acide aminé. Dans le produit conjugué, la fonction acide de la glycine ou de la glutamine reste libre.



A. Cycle entérohépatique d'un glucuronide

acide UDP- $\alpha$  glucuronique

3'-phosphoadénosine-5'-phosphosulfate



B. Réactions de conjugaison

## Élimination rénale

La plupart des molécules sont éliminées par le rein dans l'urine, soit intactes, soit sous forme de produit de dégradation. Cette élimination rénale est liée à la structure particulière de l'endothélium au niveau des capillaires du glomérule (B). Cette disposition permet en effet le libre passage des molécules dont la masse est inférieure à 5 000, et une filtration partielle de celles comprises entre 5 000 et 50 000. A quelques rares exceptions près, les molécules à usage thérapeutique et leurs métabolites ont une masse moléculaire bien inférieure et seront **filtrées par le glomérule**, passant du sang dans l'urine primitive. La **membrane basale** qui sépare l'**endothélium** du capillaire de l'**épithélium** contient des glycoprotéines chargées et constitue pour les molécules de masse plus élevée, et en fonction de leur charge une barrière de filtration d'étanchéité variable.

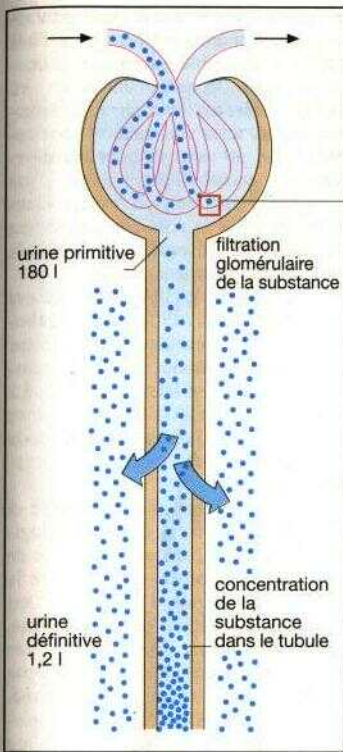
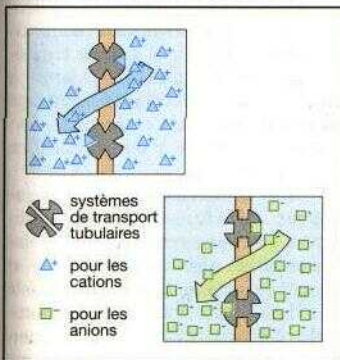
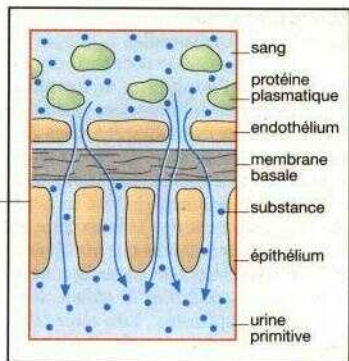
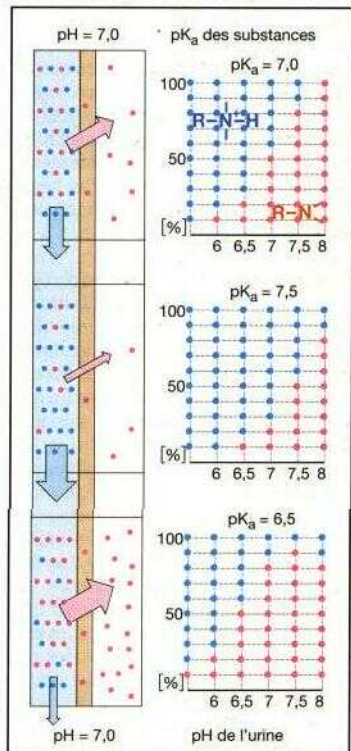
En plus de la **filtration glomérulaire** (B), certaines molécules plasmatiques peuvent également aboutir dans l'urine par une **sécrétion active** (C). Certains cations et certains anions seront sécrétés dans la lumière du tubule par des systèmes de transport spécifique, consommant de l'énergie. La capacité de ces transporteurs est cependant limitée. En présence de plusieurs substrats voisins, on peut observer à leur niveau des phénomènes de compétition (p.266).

Au cours du passage à travers les tubules, le volume de l'urine est réduit de plus de 100 fois, aboutissant à concentrer de façon équivalente la molécule filtrée ou ses métabolites (A). Le gradient de concentration ainsi formé entre l'urine et le sang ou le liquide extracellulaire est maintenu pour les molécules qui ne peuvent pas franchir l'épithélium tubulaire. Dans le cas des molécules lipophiles, ce gradient de concentration entraînera cependant la **réabsorption** d'une partie des molécules filtrées. Cette réabsorption est due dans la plupart des cas à une diffusion

passive. C'est pourquoi l'importance de cette réabsorption est fonction du pH de l'urine dans le cas de substances dont la dissociation dépend elle-même du pH. Comme indication du degré de dissociation, on utilise la valeur du pK, qui indique le pH auquel la moitié de la substance est sous forme protonée. La représentation graphique de ce phénomène est donnée dans le cas d'un aminé dont le pK est de 7. Si le pH de l'urine est de 7, la moitié du groupement aminé est sous forme protonée hydrophile et donc incapable de franchir la membrane (points bleus), l'autre moitié non chargée (points rouges) peut, elle, quitter la lumière du tubule en suivant le gradient qui se forme. A ce niveau existe encore une réaction d'équilibre entre la base et la forme protonée. Pour un aminé dont le pK est plus élevé (7,5) ou au contraire plus bas (6,5), on obtiendra pour un pH urinaire de 7, une quantité plus faible ou plus forte de l'aminé sous forme non chargée, c'est-à-dire absorbable. On obtient des variations tout à fait comparables avec une substance dont le pK est de 7, en faisant varier le pH de l'urine d'une 1/2 unité pH vers le haut ou vers le bas.

Le phénomène décrit ci-dessus pour les substances basiques s'applique également pour les substances acides mais avec la différence fondamentale que dans le cas d'un groupement COOH, c'est la forme chargée qui se forme lorsque l'on augmente le pH urinaire (alcalinisation) bloquant ainsi la réabsorption.

Il est parfois souhaitable de modifier la valeur du pH urinaire, par exemple lors d'un empoisonnement avec des substances protonables, de façon à accélérer l'élimination du poison, par exemple une acidification dans le cas d'un empoisonnement par la méthamphétamine ou une alcalinisation lors d'une intoxication par le phénobarbital.

**A. Filtration et concentration****C. Sécrétion active****B. Filtration glomérulaire****D. Réabsorption tubulaire**

## Élimination des substances lipophiles et hydrophiles

Le caractère **lipophile** et **hydrophile** (ou hydrophobe et lipophile) se définit par la solubilité des molécules dans des milieux de faible polarité ou inversement de polarité élevée. Le plasma sanguin, le liquide interstitiel et le cytoplasme constituent des milieux aqueux de polarité élevée tandis que les lipides, au moins à l'intérieur d'une **bicouche** membranaire (p. 20) et la graisse sont des milieux apolaires. Les molécules polaires, hydrophiles, se dissolvent bien dans un milieu polaire et les molécules lipophiles au contraire se dissolvent dans des milieux apolaires. Une **substance hydrophile** qui atteint la circulation sanguine ne sera absorbée que de façon partielle et lentement (non représenté) et traversera le foie sans subir de modifications. En effet, ces molécules qui ne traversent pas, ou seulement lentement, la membrane des cellules hépatiques ne rentrent pas en contact avec les enzymes hépatiques servant à la transformation des molécules. Cette molécule atteint donc intacte le flux artériel et les reins où elle sera filtrée. Dans le cas des molécules hydrophiles, la liaison aux protéines plasmatiques est faible (elle augmente en effet avec le degré de lipophilie), ce qui signifie que la majeure partie de la concentration plasmatique de telles molécules est disponible pour une filtration glomérulaire. Une substance hydrophile ne sera pas reabsorbée au niveau tubulaire et aboutit donc dans l'urine définitive. Ces molécules subissent donc une **élimination rénale très rapide**.

Une **molécule hydrophobe** qui, bien qu'elle puisse diffuser dans les cellules et entrer en contact avec les enzymes hépatiques, n'est pas transformée en raison de sa nature chimique en un composé polaire, persiste dans l'organisme. La fraction filtrée lors du passage du glomérule sera réabsorbée au niveau du tubule. Cette réabsorption

est presque totale car la concentration libre d'une molécule hydrophobe dans le plasma, est faible (les molécules lipophiles sont fréquemment liées en grande partie aux protéines). La situation décrite ici d'une **molécule hydrophobe** qui ne subit **aucune transformation métabolique**, n'est pas souhaitable pour un médicament. Dans ce cas en effet la dose administrée est pratiquement irréversible (difficulté de contrôler le traitement).

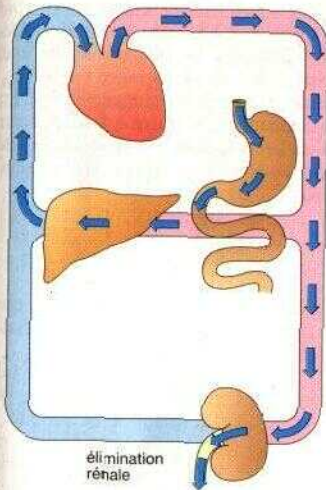
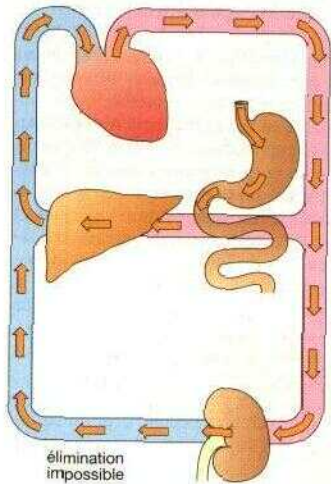
Les **molécules lipophiles** qui sont transformées dans le foie en **métabolites polaires** permettent un meilleur contrôle thérapeutique, car cette transformation favorise leur élimination. La rapidité de formation des métabolites hydrophiles conditionne la durée de la présence du médicament dans l'organisme.

Si la transformation est rapide et les métabolites formés pharmacologiquement inactifs, seule une fraction de la molécule absorbée atteint intacte la circulation générale, l'autre partie est **éliminée de façon pré-systémique**. Lorsque la biotransformation est très rapide, l'administration orale n'est pas possible (par exemple la trinitrine, p. 120). La molécule doit être administrée par voie parentérale, buccale ou transdermique pour contourner le foie. Indépendamment du mode d'application, une partie de la substance administrée peut être captée et stockée temporairement au moment du passage à travers les poumons, avant son passage dans la circulation. Ce processus correspond également à une élimination présystémique.

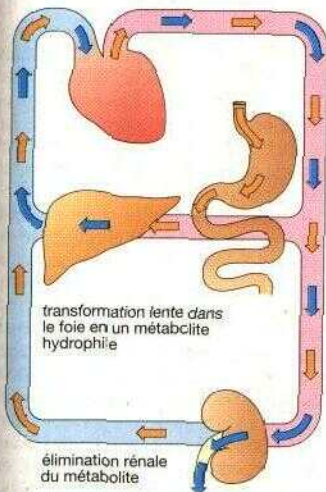
Une élimination présystémique diminue la **biodisponibilité** d'un médicament après absorption orale. La **biodisponibilité absolue** est le rapport entre la quantité systémique disponible et la dose administrée. La **biodisponibilité relative** correspond à la disponibilité du médicament dans une forme expérimentée, comparée à celle d'une préparation classique.



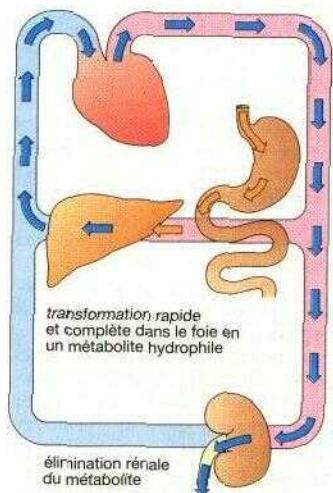
molécule hydrophile

molécule lipophile  
non métabolisée

molécule lipophile



molécule lipophile

**A. Élimination des substances hydrophiles et hydrophobes**

### Concentration des médicaments dans l'organisme, évolution en fonction du temps : la fonction exponentielle

Divers événements comme l'absorption des médicaments et leur élimination suivent une loi exponentielle.

En ce qui concerne l'**absorption**, ceci s'explique essentiellement par le fait que la quantité de substance transportée par unité de temps dépend de la différence de concentration (gradient) entre les deux compartiments considérés (loi de Fick). Dans le cas d'une absorption, le compartiment où la concentration initiale est la plus élevée est la lumière intestinale et le compartiment avec la concentration la plus faible est le sang.

Dans le cas de l'**élimination rénale**, l'excrétion dépend à la fois de la filtration glomérulaire et de la quantité de substance présente dans l'urine primaire. La quantité de substance filtrée au niveau glomérulaire par unité de temps décroît en fonction de la diminution de la concentration de la substance dans le sang. La fonction exponentielle qui rend compte de ce phénomène est présentée en (A). Dans une fonction exponentielle, le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique soit divisée par deux est constant : cette durée appelée demi-vie ou période est reliée à la constante de vitesse  $k$  par  $t_{1/2} = \ln 2/k$ . Cette valeur et celle de la concentration initiale  $c_0$  permettent de caractériser complètement la fonction exponentielle.

Compte tenu du caractère exponentiel du processus d'élimination on peut définir le volume du plasma débarrassé du médicament par unité de temps (dans l'hypothèse où les molécules restantes ne se remélangeraient pas de façon homogène dans la totalité du compartiment, hypothèse qui n'est jamais vérifiée dans la réalité). Le **volume théorique de plasma débarrassé du médicament par unité de temps** est désigné sous le terme de **clearance**. Selon que la concentration plasmatique d'une substance diminue à cause d'une

élimination ou d'une transformation métabolique on parlera de clearance hépatique ou rénale. Dans le cas où la molécule est en partie éliminée intacte par les reins et pour l'autre partie dégradée, on additionne les clearances rénale et hépatique en une clearance totale  $Cl_{tot}$ . Cette valeur est la résultante de tous les événements participant à l'élimination et est liée à la demi-vie et au volume de distribution ( $V_{pp}$ ) (p. 28) par la relation :

$$t_{1/2} = \ln 2 \times \frac{V_{app}}{Cl_{tot}}$$

La demi-vie est d'autant plus faible que le volume de distribution est petit ou la clearance totale importante.

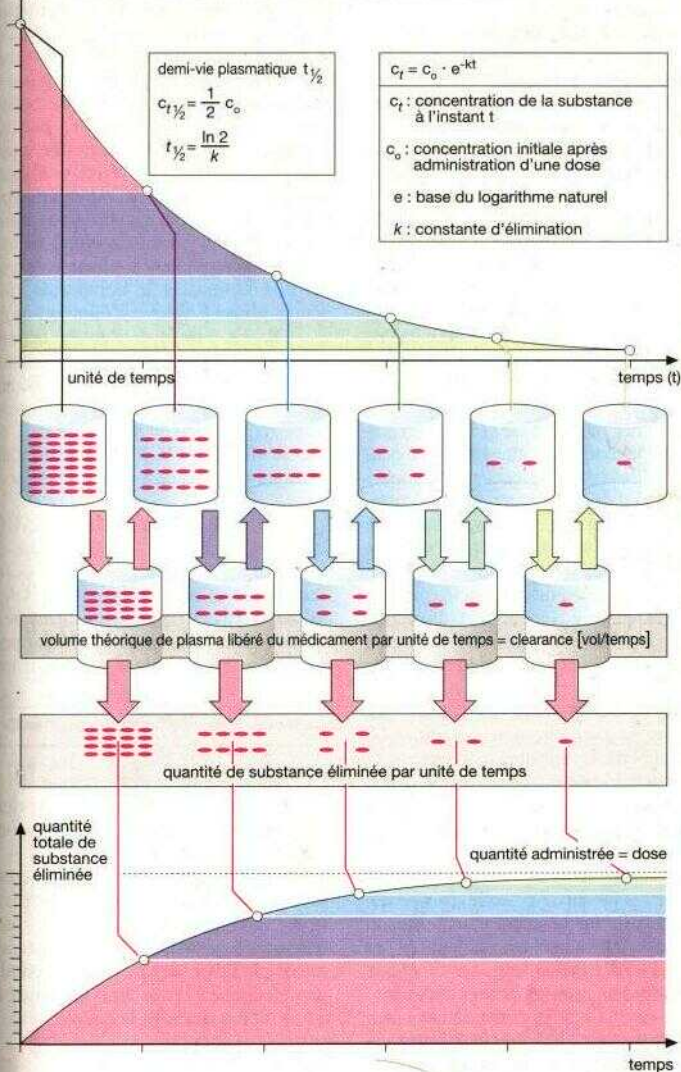
Dans le cas d'une substance excrétée sans modification chimique, on peut évaluer la demi-vie du produit à partir de l'élimination cumulée dans les urines. La quantité totale finalement éliminée correspond à la quantité absorbée.

Dans le cas d'une **élimination hépatique** on obtient essentiellement une décroissance exponentielle de la concentration du médicament en fonction du temps parce que les enzymes qui assurent la dégradation travaillent dans le domaine où leur activité est proportionnelle à cette concentration. La quantité de substance transformée par unité de temps diminue ainsi en même temps que la concentration.

L'exception la plus connue à cette loi exponentielle est l'élimination de l'éthanol (alcool éthylique), qui est linéaire, au moins lorsque la concentration dans le sang dépasse 0,2 ‰. Ceci est dû à la faible constante de demi-saturation ( $K_m$ ) de l'enzyme limitante du métabolisme de l'alcool : l'alcool déshydrogénase ; cette valeur de  $K_m$  est déjà atteinte pour une concentration en alcool de 80 mg/l (environ 0,08 ‰). Pour une concentration en éthanol supérieure à 0,2 ‰, la quantité métabolisée n'augmente plus en fonction de la concentration et l'élimination par unité de temps demeure constante.



(c) concentration de la substance dans le plasma (quantité/volume)

**A. Élimination exponentielle d'un médicament**

## Cinétique plasmatique des médicaments

A. Les médicaments sont assimilés par l'organisme puis éliminés par différentes voies. L'organisme est également un système ouvert, dans lequel la concentration du médicament à un instant donné est la résultante à la fois de l'influx (entrée) et de l'efflux (élimination). En cas d'administration per os, l'absorption se produit au niveau de l'estomac et de l'intestin. La vitesse de cette absorption dépend de nombreux facteurs parmi lesquels la vitesse de dissolution de la molécule (dans le cas d'une forme galénique solide), la vitesse du transit stomacal ou intestinal, la capacité de la molécule à traverser les membranes, la différence de concentration entre l'intestin et le sang et l'irrigation de la muqueuse intestinale. Le passage à travers la muqueuse intestinale (entrée) fait augmenter la concentration sanguine. La substance véhiculée par le sang atteint les différents organes (**distribution**) et peut aussi être capturée en fonction des propriétés propres de chaque tissu. Les organes bien irrigués (par exemple le cerveau) reçoivent une fraction plus importante de la substance que les tissus moins bien irrigués. L'entrée dans les tissus fait baisser la concentration sanguine. Le passage de la substance à travers la paroi intestinale diminue lorsque la différence de concentration entre l'intestin et le sang devient plus faible. Le pic plasmatique atteint un maximum lorsque la quantité éliminée par unité de temps équivaut à celle absorbée. L'influx du médicament dans le foie et les reins représente son entrée dans les **organes d'élimination**. La cinétique plasmatique, avec ses phases caractéristiques, est la combinaison de trois processus partiels : **entrée, distribution et élimination** qui se chevauchent dans le temps. Lorsque l'absorption intestinale est plus lente que la distribution, la ci-

nétique plasmatique est influencée par l'absorption et l'élimination. Ce phénomène peut être décrit de façon mathématique simplifiée par la fonction de Bateman, où  $k_1$  et  $k_2$  sont les constantes de vitesse du processus d'absorption et d'élimination. Lorsque la distribution dans l'organisme est beaucoup plus rapide que l'élimination (après une injection intraveineuse), on observe d'abord une décroissance très rapide du pic plasmatique suivie d'une décroissance beaucoup plus lente. La phase de décroissance rapide est la **phase et** (phase de distribution) et le composant plus lent la **phase p** (phase d'élimination).

B. La vitesse de l'entrée dépend du mode d'application. Plus l'invasion est rapide, plus court est le temps nécessaire ( $t_{\max}$ ) pour atteindre le pic plasmatique ( $c_{\max}$ ) ; plus la valeur de  $c_{\max}$  est élevée et plus tôt la concentration plasmatique commence à diminuer de nouveau.

La *surface sous la courbe* (AUC, *area under curve*) est indépendante du mode d'application pour des doses semblables et une disponibilité totale : loi des surfaces équivalentes. Elle sera utilisée pour déterminer la **biodisponibilité F**. Après administration d'une dose équivalente, F est donné par

AUC (voie orale)

AUC (voie IV)

La biodisponibilité correspond à la fraction du principe actif qui parvient dans la circulation générale après une administration orale.

Il est également possible de comparer de cette façon plusieurs préparations commerciales contenant des quantités équivalentes de la même molécule : la **bioéquivalence** correspond à une cinétique plasmatique identique et à une même aire sous la courbe.

**entrée**

passage de l'estomac  
et de l'intestin  
vers la circulation  
sanguine

**distribution**  
dans les tissus**élimination**

biotransformation  
(modification  
chimique dans  
l'organisme)  
et/ou élimination  
par les reins

concentration de la substance  
dans le sang (c)

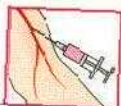
fonction de Bateman

$$c = \frac{\text{Dose}}{V_{\text{app}}} \times \frac{k_1}{k_2 - k_1} \times (e^{-k_1 t} - e^{-k_2 t})$$

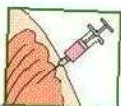
temps (t)

**A. Cinétique plasmatique de la substance**

concentration de la substance dans le sang (c)



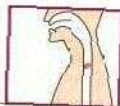
intraveineuse



intramusculaire



sous-cutanée



orale

temps (t)

**B. Mode d'application et cinétique plasmatique**

### **Cinétique plasmatique d'un médicament durant une administration régulière (A)**

Lorsqu'une dose fixe d'un médicament est administrée à intervalles réguliers durant une longue période, la cinétique et la hauteur du pic plasmatique dépendront du rapport entre la demi-vie d'élimination et la durée entre deux administrations. Lorsque la quantité administrée en une fois est complètement éliminée avant la dose suivante, on obtient pour des prises répétées à intervalle régulier toujours le même pic plasmatique. Si une prise de médicament se produit avant que la quantité administrée lors de la prise précédente ne soit complètement éliminée, la dose nouvelle vient s'ajouter au reste de la dose précédente encore présent dans l'organisme : la molécule s'accumule. Plus l'intervalle entre deux administrations successives est petit en comparaison de la demi-vie d'élimination et plus le reliquat auquel vient s'ajouter la nouvelle dose est important et plus la substance s'accumule dans l'organisme. Pour un intervalle de temps donné, l'accumulation du principe actif n'est cependant pas indéfinie, bien plus, on aboutit à un état d'équilibre ( $c_{ss}$ , steady state). Ceci provient de ce que le processus d'élimination est fonction de la concentration. Plus cette concentration augmente et plus les quantités éliminées par unité de temps sont élevées. Après plusieurs doses, la concentration est arrivée à un niveau où la quantité éliminée par unité de temps équivaut à la quantité apportée : l'état stationnaire est atteint. C'est autour de ce niveau que la concentration plasmatique oscille sous l'effet des administrations régulières du médicament. Le niveau de l'état stationnaire ( $c$ ) est lié à la quantité apportée ( $D$ ) par intervalle d'administration ( $\tau$ ) et à la clearance :

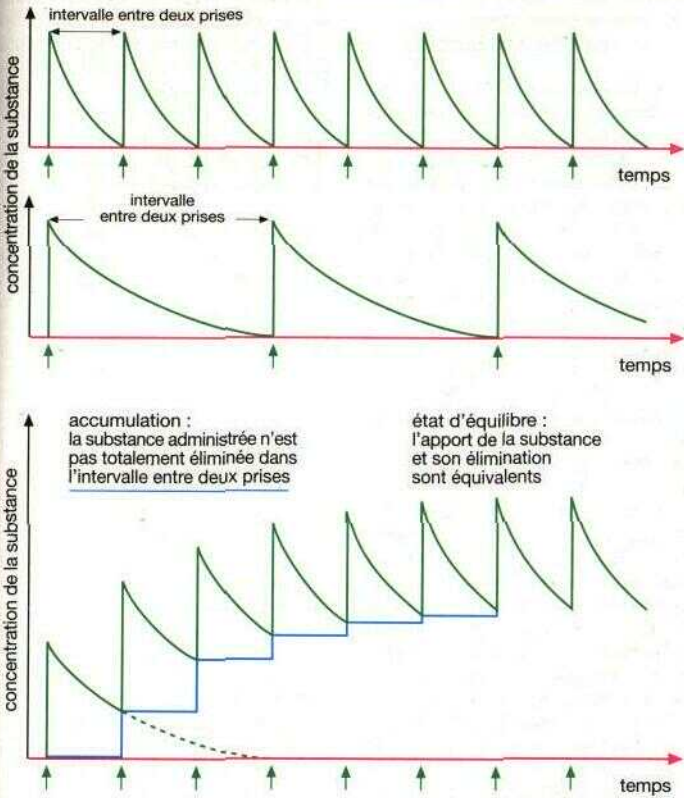
$$c = \frac{D}{(T \times Cl)}$$

La rapidité avec laquelle est atteint l'état d'équilibre indique la vitesse d'élimination du produit (la durée pour atteindre 90 % de  $c_{ss}$  vaut environ  $3,3 \times 11,2$  d'élimination).

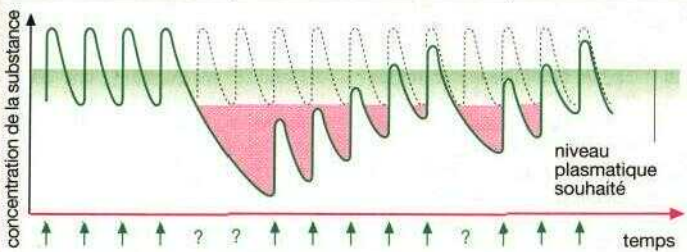
### **Cinétique plasmatique d'une substance administrée de façon irrégulière (B)**

Dans la pratique, il s'avère difficile de maintenir une concentration plasmatique ondulante de façon régulière autour du niveau thérapeutique désiré. Si par exemple on oublie deux doses consécutives (?), la concentration plasmatique descend dans une zone inférieure à la concentration thérapeutique et il faudra une période plus longue de prise régulière pour atteindre de nouveau le niveau plasmatique souhaité. La possibilité et le désir du patient de suivre les prescriptions du médecin sont désignés sous le terme de *compliance*.

Ce problème peut également être rencontré lorsque la dose journalière a été divisée en trois, de façon à prendre une dose au petit déjeuner, une au déjeuner et la troisième au dîner. Dans ces conditions, l'intervalle nocturne est deux fois plus long que celui entre les doses de la journée. La concentration plasmatique durant les premières heures de la matinée peut alors descendre bien en dessous de la concentration souhaitée et éventuellement de la concentration absolument nécessaire.



### A. Cinétique plasmatique d'un médicament pour des prises régulières



### B. Cinétique plasmatique d'un médicament pour une prise irrégulière

### **Accumulation : doses, intervalles entre deux doses et contrôle des concentrations plasmatiques (A)**

Dans de nombreuses maladies, l'utilisation d'un médicament n'est couronnée de succès que lorsque sa concentration plasmatique demeure élevée pendant un temps important. Cette condition peut être remplie par une prise régulière si l'on évite soit de laisser chuter la concentration plasmatique en dessous de la concentration active, soit une accumulation au-dessus du seuil où apparaissent des symptômes d'empoisonnement. Le maintien d'une concentration plasmatique uniforme n'est pas souhaitable si cela entraîne une réduction d'efficacité (développement d'une tolérance), ou lorsque l'utilisation de la substance n'est nécessaire que pendant quelques jours.

Il est possible d'obtenir une concentration plasmatique constante en utilisant une perfusion, la vitesse de perfusion conditionnant alors la valeur de la concentration atteinte. Cette possibilité est utilisée de façon habituelle en médecine intensive mais pas dans la pratique courante. Pour une prise orale, une solution de compromis est de diviser la dose journalière en plusieurs doses individuelles (2, 3 ou 4), de sorte que la concentration moyenne dans le plasma ne subisse que des variations de faible amplitude. En fait, il s'avère que la prescription d'un médicament à prendre plusieurs fois par jour sera beaucoup moins suivie (assiduité plus faible du patient à la prise du médicament : faible compliance). L'importance des oscillations plasmatiques dans l'intervalle entre deux prises peut aussi être réduite en utilisant une forme galénique où la libération du principe actif est ralentie (p. 10) : préparation retard.

La rapidité avec laquelle est atteint l'état d'équilibre à l'occasion

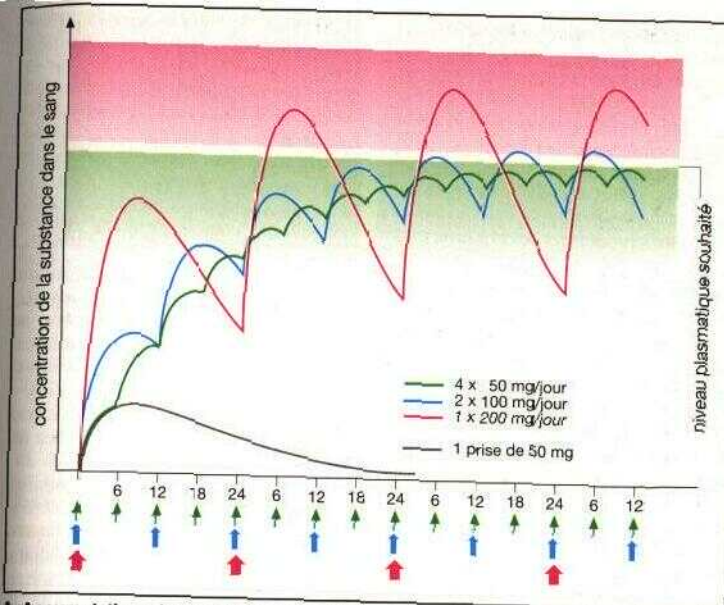
d'une prise régulière indique la vitesse d'élimination. Comme l'indique la formule, l'état d'équilibre est presque atteint après 3  $11,2$  d'élimination.

Dans le cas d'une substance active, d'élimination lente, ayant donc une forte tendance à l'accumulation, il sera plus long d'atteindre le niveau plasmatique requis pour l'action (phenprocoumone, digitoxine, méthadone). Il est alors possible d'atteindre plus rapidement l'état d'équilibre en augmentant la dose initiale (dose d'attaque), cet état d'équilibre sera ensuite maintenu avec des doses plus faibles (traitement d'entretien). Dans le cas de substances à élimination lente, une prise quotidienne unique suffit pour atteindre une concentration active presque constante.

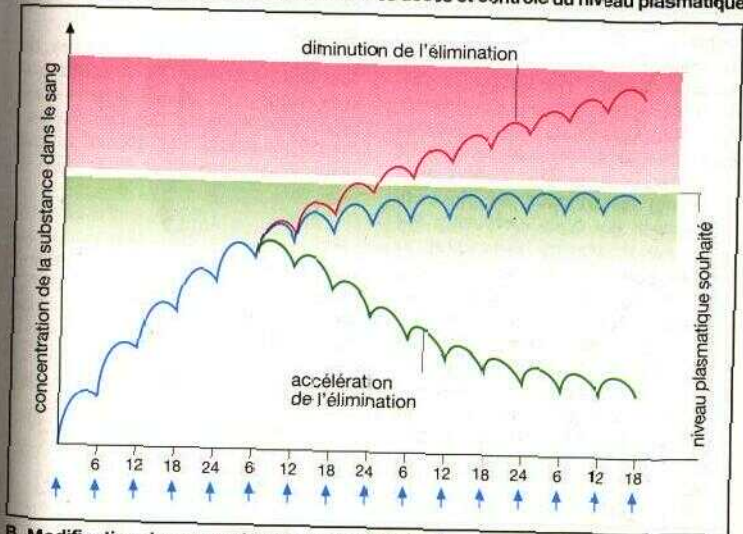
### **Modification des caractéristiques de l'élimination durant le traitement (B)**

Dans tous les cas où l'on utilise des prises médicamenteuses répétées pour atteindre une concentration cumulée active, il faut se souvenir que les conditions de biotransformation ou d'excrétion rénale ne restent pas obligatoirement constantes au cours du traitement. Il peut se produire une augmentation de l'élimination par suite d'une induction enzymatique (p. 32) ou d'un changement du pH urinaire (p. 40). La conséquence de ce phénomène est une diminution de l'état d'équilibre jusqu'au niveau correspondant à une élimination plus rapide. L'action initiale du médicament peut alors s'atténuer ou même disparaître. Au contraire, une diminution de l'élimination (par exemple développement d'une insuffisance rénale dans le cas de médicaments éliminés par le rein) peut entraîner une augmentation du niveau plasmatique moyen pouvant même atteindre un seuil toxique.





A. Accumulation : doses, intervalles entre les doses et contrôle du niveau plasmatique



B. Modification des caractéristiques de l'élimination au cours du traitement

### Relation dose-effet (in vivo)

L'action d'un principe actif dépend de la quantité appliquée, c'est-à-dire de la dose. Si l'on choisit une dose inférieure au seuil où se manifeste l'effet, le médicament n'aura aucune action. Selon la nature de l'effet attendu, on observera, chez un individu donné, que des doses croissantes produisent des effets de plus en plus nets, on peut alors déterminer une *relation dose-effet*. L'action d'un médicament destiné à faire baisser la fièvre ou à diminuer la pression artérielle est ainsi visible, car on peut mesurer la diminution de la température ou de la pression artérielle.

La relation dose-effet peut cependant varier d'un individu à l'autre. Chez des sujets différents, il faudra des doses différentes pour obtenir le même effet. Ceci est particulièrement net dans le cas de réactions qui suivent une loi de tout ou rien.

L'expérience de hérissément de la queue présentée en (A) permet d'illustrer ce phénomène. Les souris blanches réagissent à la morphine par une posture anormale de la queue et des extrémités. La relation dose-effet de ce phénomène se manifeste sur des groupes d'animaux (groupes de 10) auxquels on administre des doses croissantes de morphine. Pour des doses faibles, seuls réagissent les animaux les plus sensibles, pour des doses croissantes une proportion de plus en plus importante d'animaux montre une élévation de la queue tandis que pour des doses élevées tous les animaux du groupe réagissent (B). On peut en déduire une relation entre l'effet (proportion d'animaux avec une réaction) et la dose utilisée. À 2 mg/kg, 1 animal sur 10 réagit, pour 10 mg/kg, ce sont 5 animaux sur 10 qui réagissent.

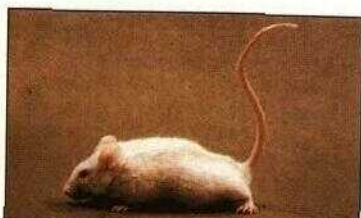
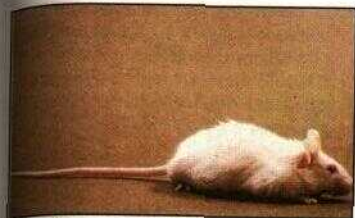
La relation entre *la dose et le nombre d'animaux qui réagissent* est fonction comme nous l'avons déjà dit

de la variabilité des sensibilités individuelles. Celles-ci sont en général distribuées selon une loi normale comme dans l'exemple choisi (C, graphique de droite). Si l'on porte la fréquence cumulée (nombre d'animaux ayant globalement réagi pour une dose donnée) en fonction de la dose appliquée (exprimée selon une échelle logarithmique), on obtient une courbe sigmoïde dont le point d'inflexion correspond à la concentration pour laquelle la moitié d'un groupe a réagi au médicament (C, graphique de gauche). La gamme de concentration dans laquelle la relation dose-effet s'applique, dépend de la variabilité des sensibilités individuelles.

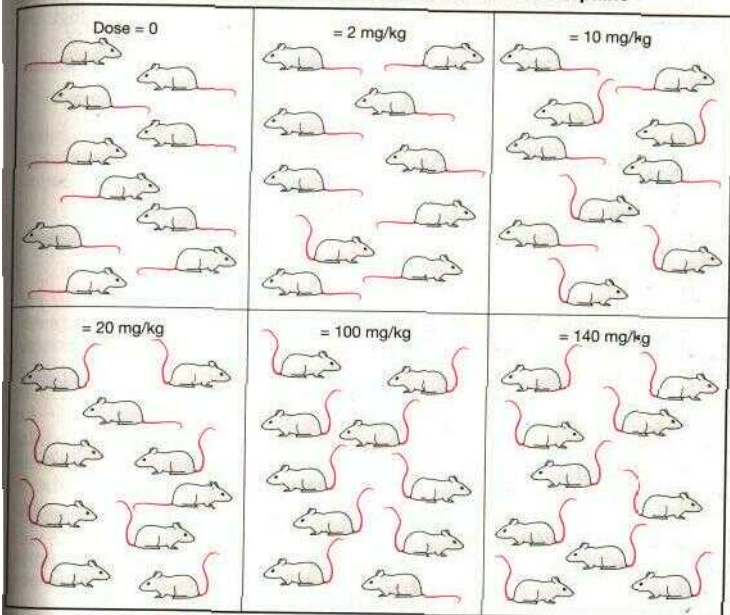
Pour une réaction graduelle, l'évaluation de la relation dose-effet chez un groupe de patients sera rendue plus difficile par la variabilité de sensibilité entre individus. Les mesures seront réalisées sur un échantillon pris au hasard et l'on fera la moyenne des résultats. Les doses recommandées pour les traitements sont donc adéquates pour la majorité des patients, mais il existe des exceptions.

L'origine de ces différences de sensibilité peut avoir des bases pharmacocinétiques (les mêmes doses  $\rightarrow$  niveaux plasmatiques différents) ou pharmacodynamiques (un même niveau plasmatique  $\rightarrow$  des effets différents).

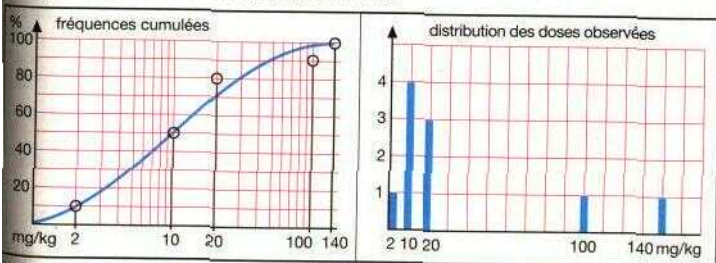




A. Posture anormale chez la souris après administration de morphine



B. Apparition de l'effet en fonction de la dose



C. Relation dose-effet

### Relation dose-effet (in vitro) (A)

Dans le cas d'un effet thérapeutique ou d'une action toxique (ainsi que pour la pharmacodynamie) l'effet se porte en général, de façon préférentielle, sur un ou quelques organes. Dans le cas de la circulation par exemple c'est l'action sur le diamètre des vaisseaux. On a donc suggéré d'isoler l'organe cible du reste des organes, de façon à pouvoir étudier l'action des substances vasoconstrictrices sur différents territoires de l'arbre vasculaire : veine porte, veine saphène, artères mésentérique, coronaire et basilaire. Dans de nombreux cas, il est possible de maintenir en vie pendant plusieurs heures dans un état fonctionnel des organes ou des fragments d'organe en utilisant une solution nutritive appropriée, une oxygénation et une température convenable. La réaction de ces préparations à un stimulus physiologique ou pharmacologique sera suivie à l'aide d'un appareil de mesure adapté à la fonction étudiée. Le rétrécissement d'un vaisseau sera par exemple enregistré en suivant la variation de l'écart entre deux étrières maintenant ce vaisseau étiré.

Le travail sur des organes isolés présente les *avantages* suivants :

1. la connaissance de la concentration du principe actif qui baigne le tissu ;
2. une meilleure possibilité d'observer et de déterminer l'origine de l'effet ;
3. l'élimination des réactions qui peuvent, chez l'animal entier, compenser en partie l'effet propre de la substance ; par exemple, l'action de la noradrenaline sur la fréquence cardiaque (accélération) peut être masquée dans l'organisme entier : l'augmentation de pression artérielle associée déclenche en effet un mécanisme de rétrocontrôle dont la résultante est une baisse de fréquence cardiaque ;

4. la possibilité de tester l'action des substances jusqu'à obtenir un effet maximum. Il serait par exemple impossible de suivre sur un organisme intact des effets chronotropes négatifs jusqu'à l'arrêt cardiaque.

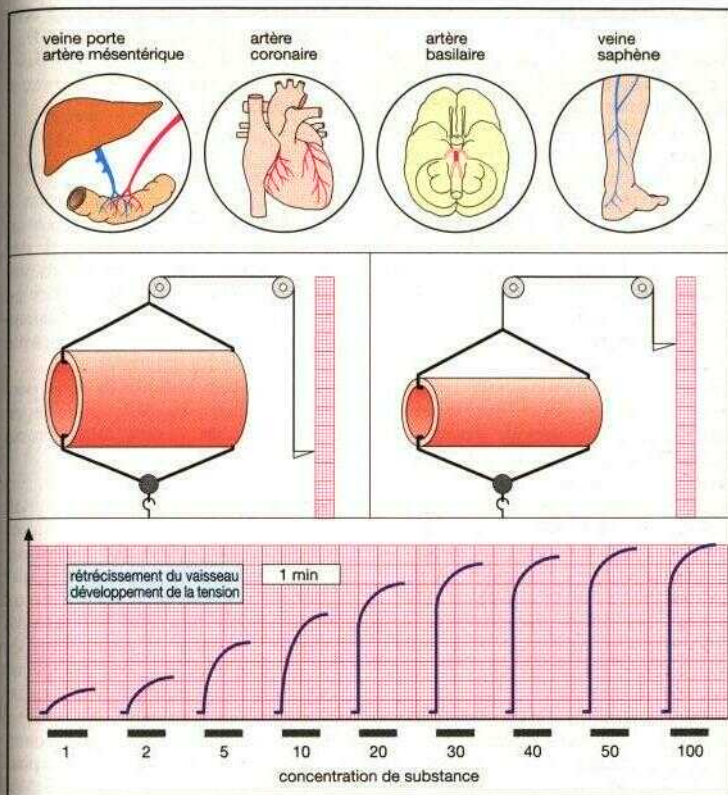
Les *inconvénients* de ces systèmes sont :

1. les lésions inévitables causées au tissu durant la préparation ;
2. la perte du contrôle physiologique de la fonction de l'organe isolé ;
3. le caractère artificiel de l'environnement.

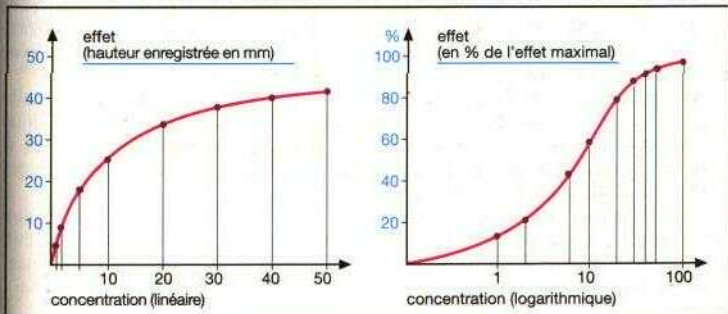
Ces inconvénients jouent un rôle moins important lorsque l'on cherche à comparer dans un tel système isolé l'action de différentes substances.

### Courbes doses-réponses (B)

En augmentant la concentration par paliers égaux, on observe que l'*augmentation de l'effet* est d'abord constante puis tend progressivement vers zéro à mesure que l'on se rapproche de la concentration active maximale. La concentration donnant l'effet maximal est difficile à estimer de façon exacte tandis que la concentration qui produit la moitié de l'effet maximal possible peut être mesurée avec précision ( $EC_{50}$ ,  $EC$  = *effective concentration*, point d'inflexion de la courbe sigmoïde obtenue en coordonnées semi-logarithmiques). Pour caractériser une courbe dose-réponse, il faut donner également la valeur de  $E_{max}$  (effet maximal possible) et la pente de la courbe (gamme de concentrations dans laquelle la relation s'applique).



### A. Mesure de l'effet en fonction de la concentration



### B. Courbes doses-réponses

## Courbes de liaison

Pour pouvoir exercer un effet les molécules doivent se lier aux cellules de l'organe cible. Cette liaison s'effectue le plus souvent sur des structures spécialisées ou récepteurs. Dans les études de liaison, on détermine l'affinité de la substance pour les sites de liaison, la cinétique et la localisation cellulaire de cette liaison.

Les mesures d'affinité et de nombre de sites sont souvent effectuées sur des préparations membranaires de différents tissus. La base de cette approche expérimentale est l'hypothèse que les sites de liaison conservent leurs propriétés au cours de l'homogénéisation. Lorsque les sites de liaison sont accessibles librement, dans le milieu où sont suspendus les fragments de membrane, la concentration au site d'action correspond à celle du milieu. La molécule étudiée (marquée par un atome radioactif, de façon à suivre des quantités très faibles) est alors ajoutée au milieu. Lorsque la liaison est complète, les fragments de membrane et le milieu sont séparés, par exemple par filtration, de façon à mesurer la quantité de substance liée aux membranes. La fixation est pratiquement proportionnelle à la concentration aussi longtemps que la diminution du nombre de sites *libres* reste faible ( $c = 1$  et  $B = 10\%$  de la liaison totale ;  $c = 2$  et  $B = 20\%$ ). Avec l'occupation croissante des sites récepteurs, le nombre de sites libres capables de lier la substance diminue et l'augmentation des sites occupés n'est plus proportionnelle à l'augmentation de concentration. (Dans l'exemple de la page 57, pour augmenter la liaison de 10 à 20 %, il faut doubler la concentration, pour passer de 70 à 80 %, il faut une augmentation de 20.)

La **loi d'action de masse** décrit la fonction hyperbolique (B) qui relie la liaison à la concentration du ligand (c).

Cette courbe est caractérisée par l'affinité  $1/K_D$  et la liaison maximale  $B_{\max}$  (qui correspond au nombre total de sites de liaison par unité de poids de l'homogénat membranaire).

$$B = B_{\max} \cdot \frac{c}{C + K.O}$$

$K_o$  est la constante de dissociation à l'équilibre et correspond à la concentration de ligand pour laquelle 50 % des sites de liaison sont occupés. Les valeurs données en (A), transformées en (B) sous forme d'une courbe de liaison montrent un point d'inflexion lorsque  $K_o = 10$ .

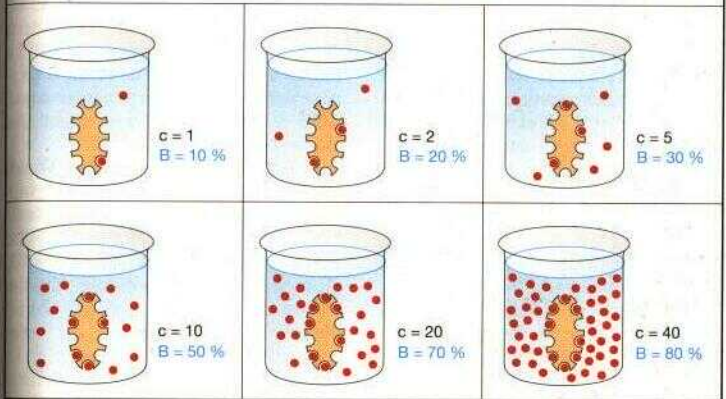
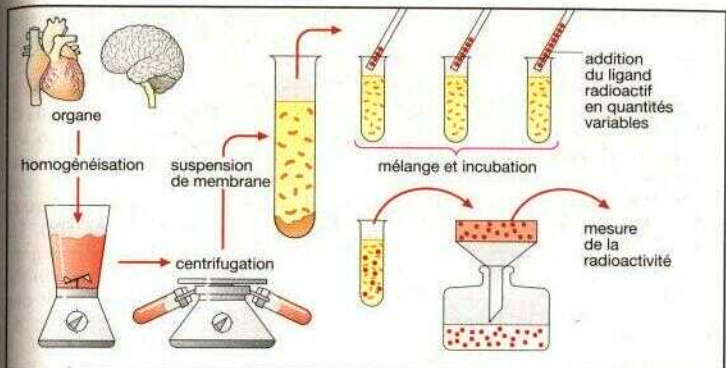
Les expériences de liaisons permettent de mettre en évidence de façon élégante l'affinité variable de différents ligands pour un site de liaison.

Ces expériences de liaisons, faciles à réaliser sur le plan expérimental, présentent cependant des inconvénients et en particulier la difficulté d'attribuer précisément un effet pharmacologique à des sites récepteurs caractérisés ou l'identification des sites intéressants lorsqu'il y a plusieurs populations de sites de liaison. C'est pourquoi on ne peut parler d'un récepteur que lorsque les critères suivants ont été démontrés :

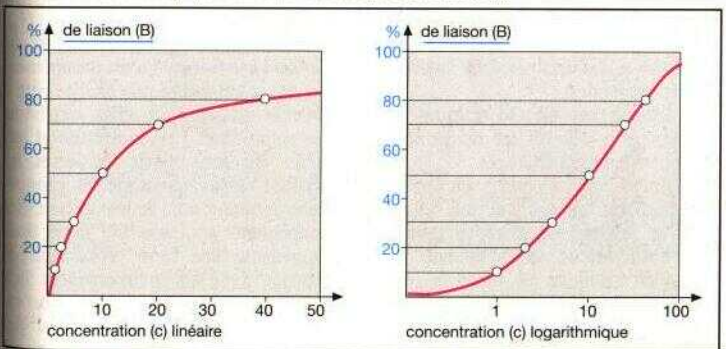
1. la liaison est saturable (*saturabilité*),
2. seules les substances qui possèdent les mêmes propriétés pharmacologiques peuvent se lier (spécificité),
3. les *affinités* de différentes substances pour le site de liaison correspondent à leur *efficacité pharmacologique*.

Une expérience de liaison si elle fournit une information sur l'affinité d'un ligand, ne permet pas de dire si celui-ci est un agoniste ou un antagoniste (p. 60).

Les sites de liaison, c'est-à-dire les récepteurs protéiques peuvent être marqués grâce à des molécules radioactives puis analysés biochimiquement.



A. Mesure de l'effet (B) en fonction de la concentration (c)



B. Courbes de liaison

## Types de liaison

La condition pour qu'un principe actif puisse jouer un rôle sur une fonction de l'organisme est son interaction avec une structure propre de cet organisme.

**Liaison covalente.** Deux atomes forment une liaison covalente lorsque chacun d'eux fournit au moins un électron à un nuage électronique commun. L'existence de cette paire d'électrons commune sera représentée dans les structures par un trait continu. La liaison covalente est solide et n'est pas, ou seulement difficilement, réversible. Peu de médicaments se lient de façon covalente. En effet, la liaison, et donc éventuellement l'effet, persistent longtemps après l'arrêt du traitement si bien que l'action thérapeutique est difficile à contrôler. Parmi les exemples connus, on trouve des agents anticancéreux alkylants (p. 294) ou des composés organophosphorés (p. 102). Les réactions de couplage qui se produisent au cours du métabolisme des médicaments forment des liaisons covalentes (par exemple un acide glucuronique, p. 38).

**Liaison non covalente.** Dans ce cas, il ne se forme pas de nuage électronique commun, la liaison est réversible et apparaît caractéristique des interactions avec les produits pharmaceutiques. Un médicament s'associe en général à plusieurs sites au niveau de la cible, et plusieurs des types de liaison présentés ci-dessous peuvent participer à cette interaction.

**Interactions électrostatiques (A).** Une charge positive et une charge négative s'attirent mutuellement.

*Interaction ionique* '. un ion est une particule comportant une charge positive (cation) ou négative (anion), c'est-à-dire qu'un atome a dans son nuage électronique un électron manquant ou au contraire un électron excédentaire. L'attraction entre deux ions de charge opposée s'exerce à une distance importante et constitue la première

force d'attraction vers le site de liaison. Cette liaison ionique est relativement stable.

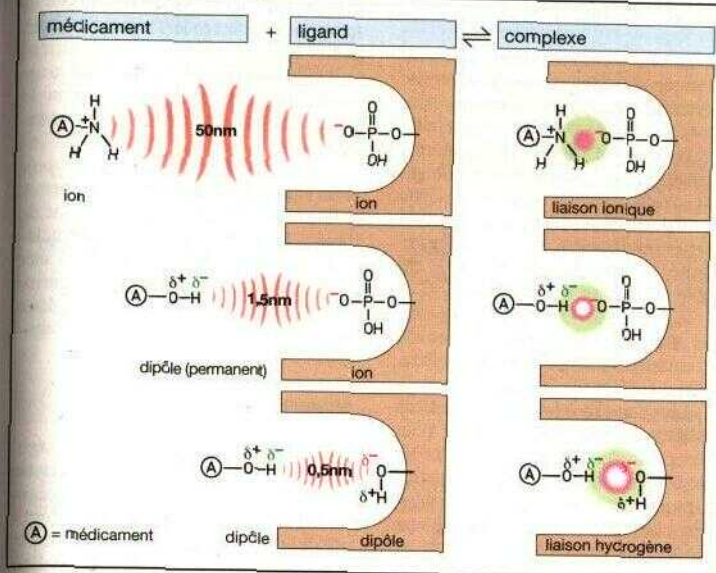
*Interaction ion-dipôle* '. lorsque la probabilité de présence des électrons de liaison n'est pas répartie de façon symétrique autour des noyaux des deux atomes, l'un des atomes porte une charge négative partielle ( $\delta^-$ ), l'autre une charge positive partielle ( $\delta^+$ ). La molécule qui comporte un pôle négatif et un pôle positif constitue un *dipôle*. Une charge partielle peut former une liaison électrostatique faible avec un ion de signe opposé.

*Interaction dipôle - dipôle.* C'est l'interaction électrostatique entre deux charges partielles de signes opposés. La liaison hydrogène relie un atome d'oxygène porteur d'une charge négative partielle à deux atomes comportant une charge positive partielle.

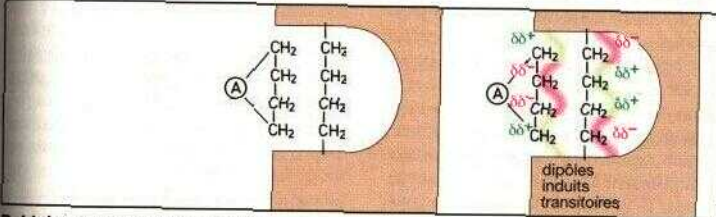
**Interactions de van der Waals (B).** Elles se forment entre deux groupements apolaires situés à proximité l'un de l'autre. Des altérations spontanées et transitoires de la répartition électronique d'une molécule (dipôles transitoires de faible amplitude 68) induisent un changement en sens contraire sur la molécule voisine. La liaison de van der Waals est également une forme de liaison électrostatique mais de faible force.

**Interaction hydrophobe (C).** L'interaction entre les molécules d'eau (dipôles) est si forte qu'un groupement apolaire, c'est-à-dire non chargé peut à peine se glisser entre elles ou même s'en approcher. Les molécules d'eau serrées les unes contre les autres repoussent en quelque sorte les groupements apolaires hors de leur milieu. Les groupements apolaires ont donc dans l'organisme une forte probabilité de présence dans un environnement non aqueux (apolaire) par exemple à proximité des chaînes d'acides gras des membranes cellulaires ou des zones apolaires d'un récepteur.

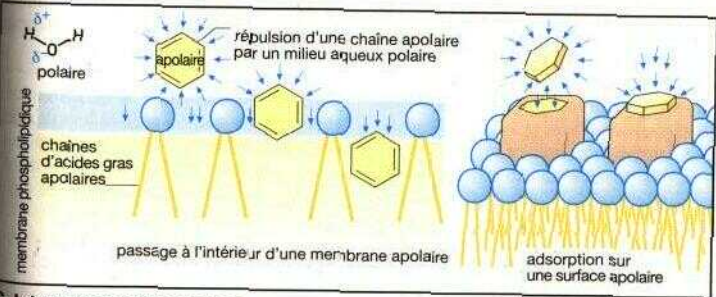




### A. Interactions électrostatiques



### B. Liaisons de van der Waals



### C. Interactions hydrophobes

## Agonistes et antagonistes (A)

Pour qu'une substance exerce un effet spécifique après interaction avec un site récepteur, il faut qu'elle puisse non seulement s'y fixer (**affinité**) mais également posséder la capacité d'agir sur ce récepteur et de déclencher le changement d'une fonction cellulaire. Cette propriété supplémentaire est baptisée **activité intrinsèque** de la substance. Affinité et activité intrinsèque, ensemble, définissent un **agoniste**.

Il existe des substances en présence desquelles l'action d'un agoniste est diminuée, ce sont des anti-agonistes, ou **antagonistes partiels**.

Les **antagonistes compétitifs** possèdent également une affinité pour le récepteur, mais leur fixation à ce récepteur n'entraîne aucune modification des fonctions cellulaires. Les antagonistes compétitifs n'ont donc aucune activité intrinsèque. En présence simultanée d'un agoniste et d'un antagoniste compétitif, on aboutit à une compétition des deux molécules pour le récepteur. Ce sont l'affinité et les concentrations respectives des deux compétiteurs qui décident si l'un ou l'autre se lie et si l'effet sera ou non déclenché. En augmentant la concentration de l'agoniste, on peut surmonter un blocage existant (**antagonisme compétitif**). En d'autres termes, la courbe dose-effet d'un agoniste est déplacée vers des concentrations plus élevées (vers la droite) en présence d'un antagoniste.

Ce type d'antagonisme suppose que la liaison de l'antagoniste au récepteur est réversible. Si la dissociation de l'antagoniste de son récepteur est lente voire impossible (liaison irréversible) il n'est pas possible de lever l'inhibition en augmentant la concentration d'agoniste.

Contrairement aux antagonistes compétitifs, l'**antagoniste allostérique** se lie en dehors du site récepteur. Cette

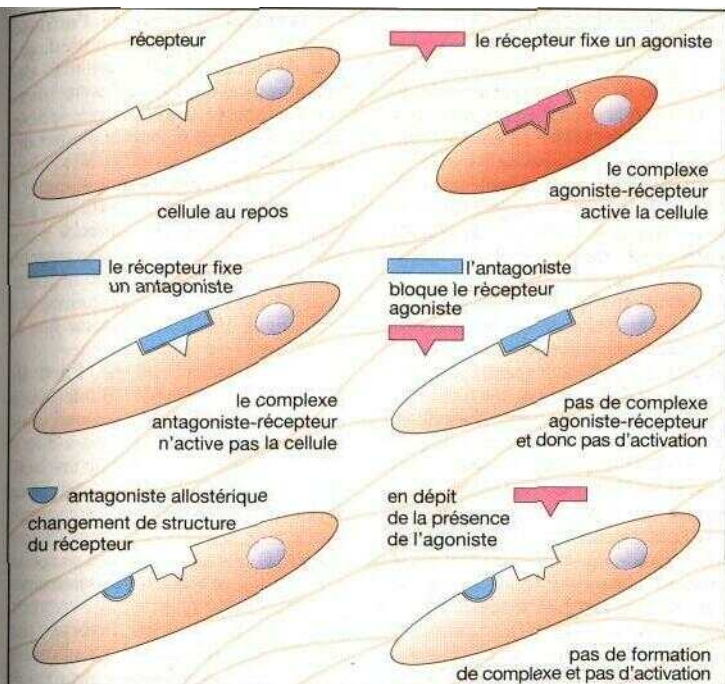
liaison provoque une modification de la structure du récepteur, dont l'affinité pour l'agoniste diminue. La modification allostérique peut également augmenter l'affinité de l'agoniste pour le récepteur et produire un **effet de potentialisation**.

Un **agoniste inverse** (non représenté) en se liant au récepteur influence la fonction cellulaire en sens inverse de l'agoniste normal. Dans la nomenclature classique, on doit attribuer aux agonistes inverses une activité intrinsèque négative. L'action d'un agoniste inverse peut être abolie par des antagonistes.

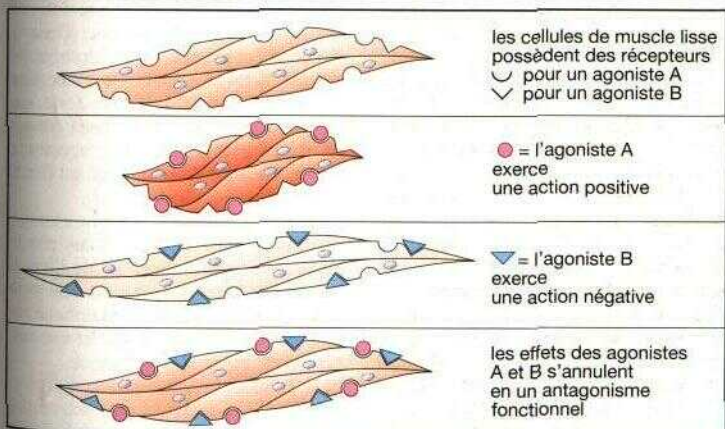
## Antagonisme fonctionnel (B)

Lorsque deux agonistes peuvent agir par des mécanismes distincts mais en sens opposés sur le même paramètre on aboutit à un antagonisme fonctionnel. Si l'on prend comme exemple le diamètre des bronches, l'adrénaline provoque une dilatation et l'histamine une constriction. Un autre exemple est celui de l'adrénaline et de l'insuline qui se comportent en antagonistes fonctionnels pour la régulation du glucose sanguin. Dans le cas d'antagonistes fonctionnels, les mécanismes mis en jeu sont totalement différents et les effets maximaux ne sont pas de même amplitude mais seulement de direction opposée, il est donc difficile de déterminer l'état d'équilibre comme on peut le faire pour un antagonisme compétitif.

La dénomination d'antagonisme **chimique** est parfois utilisée lorsqu'une substance diminue la concentration d'un agoniste via la formation d'un complexe (par exemple EDTA et calcium, protamine et héparine).



### A. Agoniste et antagoniste



### B. Antagonisme fonctionnel

## Stéreo-chimie de l'action des médicaments

Beaucoup de médicaments sont des racémiques (par exemple les P-bloquants, les antalgiques acides ou encore l'anticholinergique *bemétimide* (A). Un **racémique** contient deux molécules, symétriques l'une de l'autre dans un miroir, qui comme la main droite et la main gauche ne peuvent être superposées : ce sont des **structures chirales** ou **énantiomères**. L'origine de ce caractère chiral est dans la plupart des cas un atome de carbone portant quatre substituants différents (*centre d'asymétrie*). L'énantiomérisation est une forme particulière de stéréo-isomérisation. Des stéréoisomères qui ne sont pas symétriques l'un de l'autre dans un miroir, sont des **diastéréo-isomères** (par exemple quinine et quinidine).

Les distances entre atomes sont les mêmes dans le cas des énantiomères mais pas dans celui des diastéréo-isomères. C'est pourquoi, les énantiomères possèdent des **propriétés chimiques semblables** (par exemple solubilité, point de fusion), et sont formés en quantités égales lors d'une synthèse chimique. Dans la nature et sous l'action des enzymes l'une des formes est formée de façon préférentielle.

En solution, les énantiomères **dévient le plan de polarisation de la lumière dans des directions opposées** vers la droite *d* ou (+), forme dextrogyre, vers la gauche *l* ou (-) forme lévogyre. La direction de rotation du plan de polarisation de la lumière ne donne aucune indication sur la structure dans l'espace de l'énantiomère. Cette configuration est décrite en fonction de règles établies par les préfixes S et R. Certaines molécules sont cependant baptisées forme D ou L par référence à la structure du D ou L glycéraldéhyde.

Une substance active doit pour exercer son action biologique entrer en contact avec des structures de l'organisme. Cette interaction peut être réalisée de façon préférentielle avec l'un des énantiomères : **énantiosélectivité**.

## Énantiosélectivité de l'affinité.

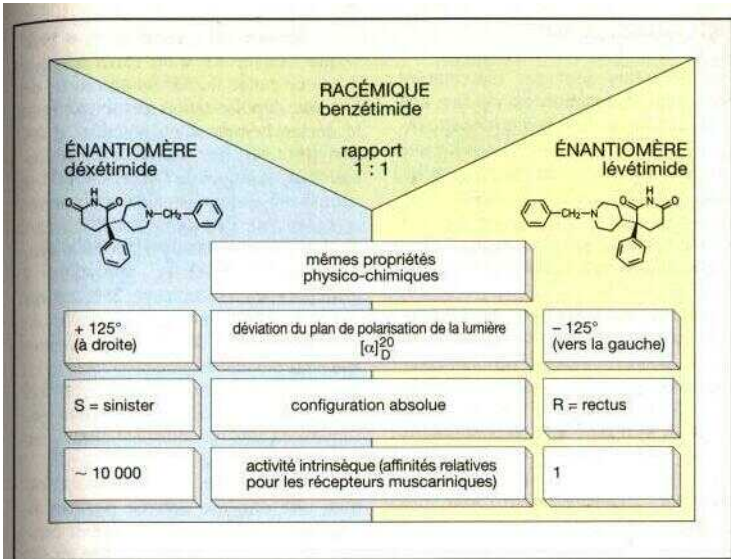
Supposons qu'un récepteur possède des sites de reconnaissance pour trois des substituants d'un carbone asymétrique (C) (symbolisés en (B) par une sphère, un cône et un cube), dans la plupart des cas seul l'un des deux énantiomères présentera la configuration optimale. Il aura donc une tendance plus élevée à se lier. C'est ainsi que le *déxétimide* a une affinité 10 000 fois plus élevée pour les récepteurs muscariniques que le *lévétimide* (p. 98), le (-) S-propranolol a une affinité 100 fois plus forte que la forme (+) R.

**Énantiosélectivité de l'activité intrinsèque.** Le mode d'interaction avec le récepteur détermine aussi si un effet se produira ou non, c'est-à-dire si une substance possède ou non une **activité intrinsèque** et si elle agit comme un agoniste ou un antagoniste. Un exemple est celui de la *dobutamine* dont l'énantiomère (-) est un agoniste du récepteur  $\alpha$ -adrénergique et la forme (+) un antagoniste.

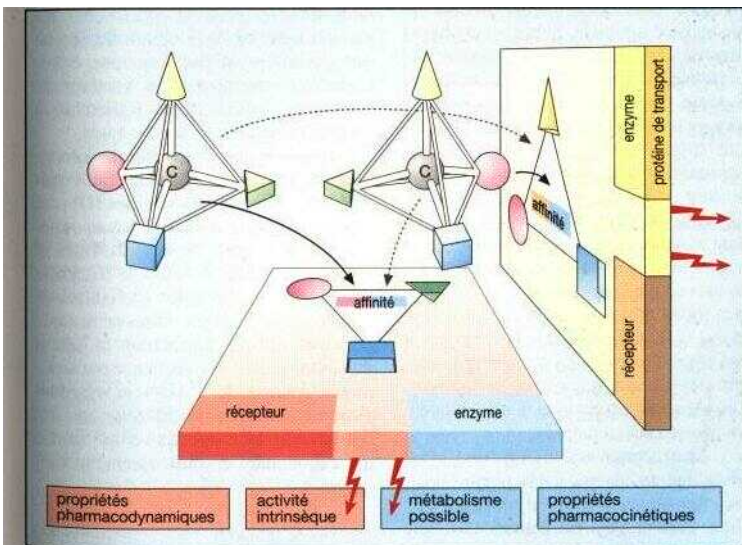
**Énantiosélectivité inverse sur un récepteur distinct.** L'énantiomère dont l'affinité pour un récepteur est la plus faible peut par contre adopter une configuration favorable à son interaction avec un autre récepteur. Dans le cas de la *dobutamine*, l'énantiomère (+) a une affinité pour le récepteur (i)-adrénergique 10 fois plus forte que celle de la forme (-) et les deux formes se comportent comme des agonistes. Par contre, l'effet  $\alpha$ -stimulant est limité à la forme (-) (voir ci-dessus).

Il peut exister de la même manière que pour l'interaction avec les récepteurs une **énantiosélectivité de l'interaction avec une enzyme ou une protéine de transport**. Les énantiomères peuvent montrer une affinité et une susceptibilité métabolique distincte.

**En conclusion.** Les énantiomères contenus dans un racémique peuvent se différencier par leurs propriétés pharmacocinétiques et pharmacologiques et se comporter comme deux substances de nature différente.



**A. Exemple d'un couple d'énantiomères avec une activité distincte sur un récepteur stéréosélectif**



**B. Origine possible des différences de propriétés pharmacologiques entre deux énantiomères**

## Différents récepteurs

Les récepteurs sont des macromolécules dont la fonction est de lier une molécule signal et de convertir cette interaction en un effet c'est-à-dire en une modification du fonctionnement cellulaire. Il existe des récepteurs de structures différentes, et la façon dont leur occupation sera transformée en un effet (**transduction du signal**) peut également être très diverse.

**Récepteurs couplés à une protéine G (A).** Ils se composent d'une chaîne d'acides aminés qui traverse plusieurs fois la membrane sous forme d'une hélice  $\alpha$ . En plusieurs emplacements de son domaine extracellulaire, la molécule est glycosylée, c'est-à-dire comporte des résidus sucre. Les sept segments transmembranaires sont vraisemblablement organisés en un cercle qui contient en son centre une cavité et un site de liaison pour la molécule signal. L'association du ligand, ou d'un analogue pharmacologique possédant une activité agoniste, induit un changement de conformation du récepteur, et lui permet d'entrer en contact avec une protéine G (protéine liant les nucléotides guanyliques). Les protéines G sont situées sur la face interne de la membrane plasmique et sont formées de trois sous-unités  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ . Il existe différentes protéines G qui se différencient essentiellement par la structure de la sous-unité  $\alpha$ . L'interaction avec le récepteur active la protéine G qui va à son tour moduler l'activité d'une protéine (enzyme, canal ionique). Une proportion importante des signaux cellulaires agit par l'intermédiaire de récepteurs couplés à une protéine G. Ceci sera décrit plus en détail page 66.

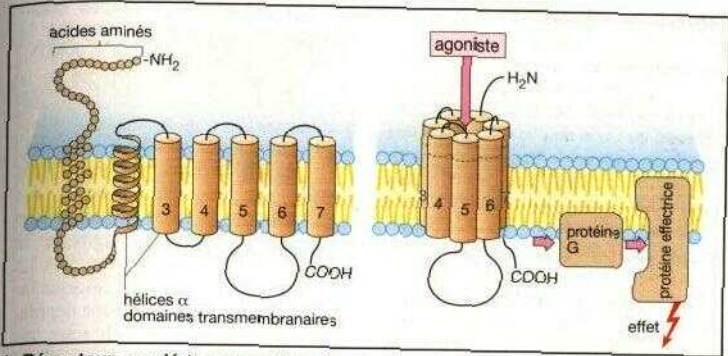
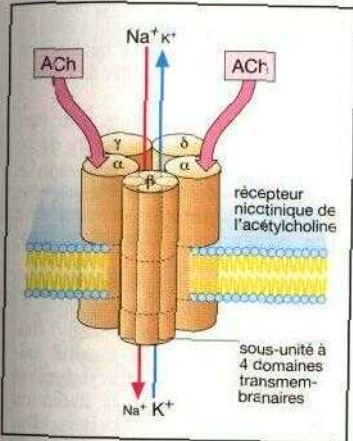
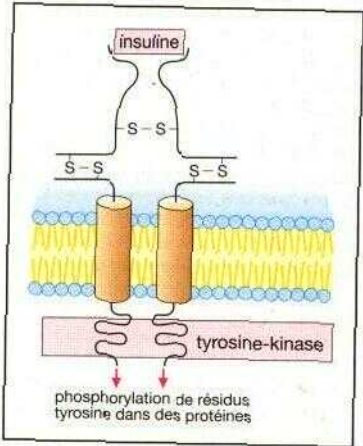
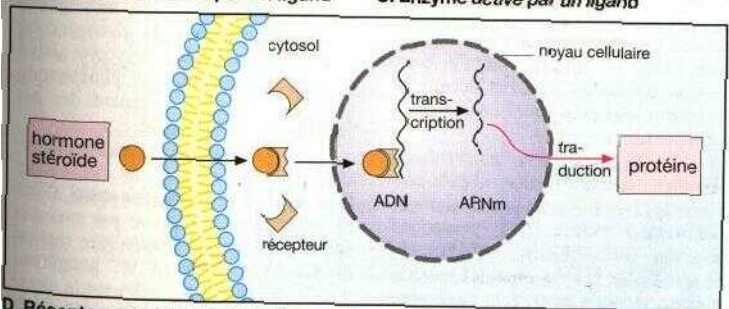
Le récepteur nicotinique de l'acétylcholine au niveau de la plaque motrice fournit un exemple d'un **canal ionique activé par un ligand (B)**. Le complexe récepteur se compose de 5 sous-unités protéiques qui contiennent chacune quatre domaines transmembranaires. La fixation simultanée de deux molécules d'acétylcholine

(ACh) sur les deux sous-unités a provoque l'ouverture d'un canal ionique avec une entrée de  $\text{Na}^+$  (et une sortie de  $\text{K}^+$ ), une dépolarisation membranaire et le déclenchement d'un potentiel d'action (p. 180). Les récepteurs ganglionnaires nicotiniques de l'acétylcholine se composent uniquement de sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  ( $\alpha_2\beta_3$ ). Une partie des récepteurs de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique, un neurotransmetteur (GABA), appartient à cette famille de récepteurs : le récepteur  $\text{GABA}_A$  contient un canal chlore (et un site de liaison des benzodiazépines situé au-dessus du canal, p. 224). La glycine et le glutamate (dans le cas des récepteurs ionotropiques) agissent par l'intermédiaire de canaux ioniques activés par un ligand.

Le récepteur de l'insuline constitue une **enzyme activée par un ligand (C)**. Il s'agit d'un récepteur catalytique. Lorsque l'insuline se lie au site de fixation extracellulaire, une activité tyrosine kinase dans la partie intracellulaire du récepteur se déclenche. La phosphorylation de protéines déclenche une modification des fonctions cellulaires. Les récepteurs des facteurs de croissance appartiennent également à ce type de récepteurs catalytiques.

Il existe dans le cytosol des **récepteurs** des hormones stéroïdes qui **régulent la synthèse des protéines (D)** (ces récepteurs migrent dans le noyau cellulaire après fixation du ligand). Dans le cas de l'hormone thyroïde, le récepteur est présent dans le noyau. La fixation de l'hormone dévoile un domaine masqué en temps normal, permettant la liaison du complexe sur une séquence nucléotidique donnée de l'ADN et régulant ainsi la transcription du gène en ARN (en général la transcription est initiée ou augmentée et plus rarement bloquée).



**A. Récepteur couplé à une protéine G****B. Canal ionique activé par un ligand****C. Enzyme activée par un ligand****D. Récepteur modulant la synthèse protéique**

### Modes de fonctionnement des récepteurs couplés à une protéine G

Dans le cas des récepteurs couplés à une protéine G, le mécanisme de transduction du signal est en principe identique (A). A la suite de la liaison d'un agoniste sur le récepteur, la conformation de la protéine se modifie. Ce changement se propage jusqu'à la protéine G : la sous-unité  $\alpha$  libère le GDP et fixe le GTP, elle se dissocie des deux autres sous-unités, entre en contact avec une protéine effectrice et altère son état fonctionnel. La sous-unité  $\alpha$  est capable d'hydrolyser lentement le GTP en GDP, le complexe  $\alpha$ -GDP ne possède aucune affinité pour la protéine effectrice et s'associe de nouveau avec les sous-unités  $\beta$ - $\gamma$  (A). Les protéines G peuvent diffuser latéralement dans la membrane et ne sont pas assignées à un récepteur unique. Il existe cependant une relation entre les types de récepteurs et les types de protéines G (B). Les sous-unités  $\alpha$  des différentes protéines G se distinguent les unes des autres par leur affinité pour différentes protéines effectrices et par l'effet exercé sur ces effecteurs. Le complexe  $G_s$ -GTP de la protéine  $G_s$  stimule l'adénylate cyclase, tandis que le complexe  $G_i$ -GTP de  $G_i$  l'inhibe. Les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine, ceux de la noradrénaline, de l'adrénaline, de la dopamine, de l'histamine, de la morphine, des prostaglandines, des leucotriènes et de bien d'autres molécules signal et hormones font partie des récepteurs couplés aux protéines G.

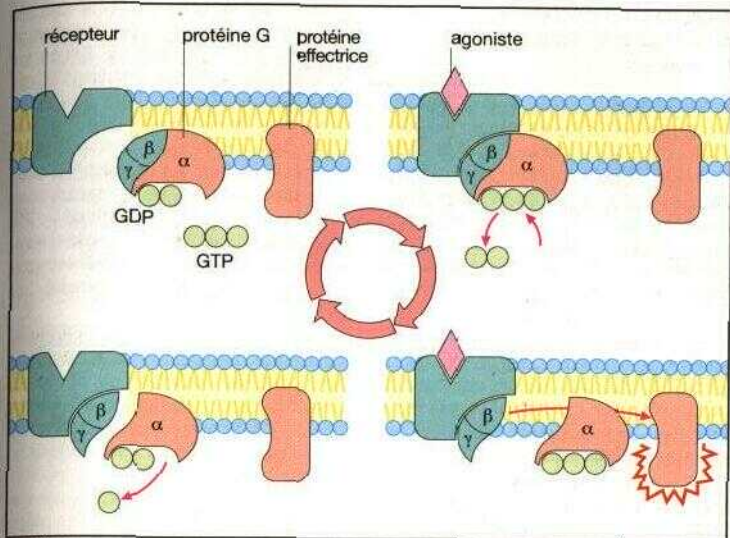
En ce qui concerne les protéines effectrices des récepteurs couplés aux protéines G, il faut citer principalement l'**adénylate cyclase** (ATP  $\xrightarrow{*}$  second messenger intracellulaire, **AMPc**), la phospholipase C (phosphatidyl inositol  $\xrightarrow{*}$  deux seconds messagers intracellulaires, **inositol triphosphate**,  $\text{IP}_3$  et **diacylglycérol**, DAG), et les protéines canal (B).

De nombreuses fonctions cellulaires peuvent être gouvernées par la concentration intracellulaire d'**AMPc**, car l'**AMPc** augmente l'activité de la protéine-kinase A, qui à son tour catalyse le transfert d'un groupement phosphate sur une protéine effectrice. L'élévation de la concentration d'**AMPc** stimule par exemple le tonus des muscles lisses, la force de contraction du muscle cardiaque et augmente la glycogénolyse et la lipolyse (p. 84). La phosphorylation d'un canal calcique favorise son ouverture lors d'une dépolarisation membranaire. Il faut noter que l'**AMPc** est inactivé par les phosphodiesterases. Les inhibiteurs de ces enzymes maintiennent élevée la concentration d'**AMPc** et peuvent déclencher des effets comparables à ceux de l'adrénaline.

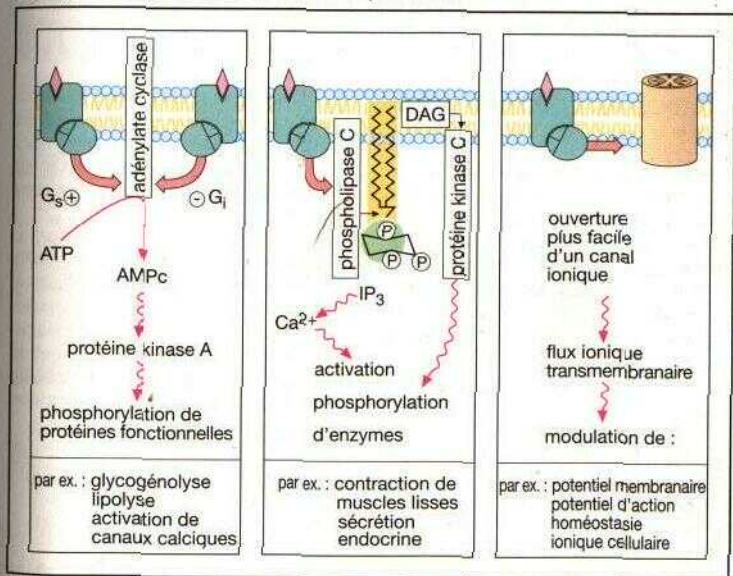
Le récepteur lui-même peut être également phosphorylé, et perdre de ce fait sa capacité à activer les protéines G. C'est un des mécanismes qui peuvent conduire à la diminution de sensibilité d'une cellule après stimulation prolongée par un agoniste.

L'activation de la phospholipase C conduit à la coupure d'un phospholipide membranaire, le phosphatidyl inositol 4,5 biphosphate en **inositol triphosphate** ( $\text{IP}_3$ ) et en **diacylglycérol** (DAG). L' $\text{IP}_3$  déclenche la libération d'ions  $\text{Ca}^{2+}$  à partir de stocks intracellulaires, ce qui déclenche par exemple la contraction des cellules musculaires lisses, la dégradation du glycogène ou une exocytose. Le diacylglycérol active la protéine kinase C, qui phosphorylé certaines enzymes contenant des résidus serine ou thréonine.

La sous-unité  $\alpha$  de certaines protéines G, est capable de déclencher l'ouverture d'une **protéine canal**. C'est de cette façon que seront par exemple activés des canaux potassiques (action de l'acétylcholine sur les ganglions, p. 100, action des opioïdes sur la transmission de l'excitation nerveuse, p.208).



A. Action d'un agoniste médiée par une protéine G



B. Protéines G, messagers cellulaires et effets

## Cinétique plasmatique et effet d'un médicament

Après l'administration d'un principe actif, sa concentration dans le plasma augmente, atteint un maximum puis décroît graduellement sous l'effet de l'élimination jusqu'à retourner au niveau de départ (p. 46). La concentration plasmatique à un instant donné est fonction de la dose initiale. Dans la zone des concentrations thérapeutiques, il existe, pour beaucoup de médicaments, une relation linéaire entre la hauteur du pic plasmatique et la dose (cinétique **linéaire** en fonction de la dose (A), notez l'échelle différente sur les ordonnées). Cette relation n'est cependant pas vérifiée pour certaines molécules, dont les réactions d'élimination sont déjà activées de façon importante dans la gamme des concentrations thérapeutiques de sorte qu'une élévation supplémentaire de la concentration plasmatique n'entraîne pas une augmentation proportionnelle de l'élimination. Dans ces conditions, pour des doses élevées, une proportion relativement faible de la substance sera éliminée par unité de temps.

La cinétique *d'action* et celle de la *concentration* plasmatique ne sont pas identiques, car la **relation entre la concentration et l'action** est une fonction hyperbole (**B**, voir aussi p. 54). Ceci signifie que, pour une cinétique linéaire de la concentration en fonction de la dose, la cinétique d'action dépend également de la dose (C).

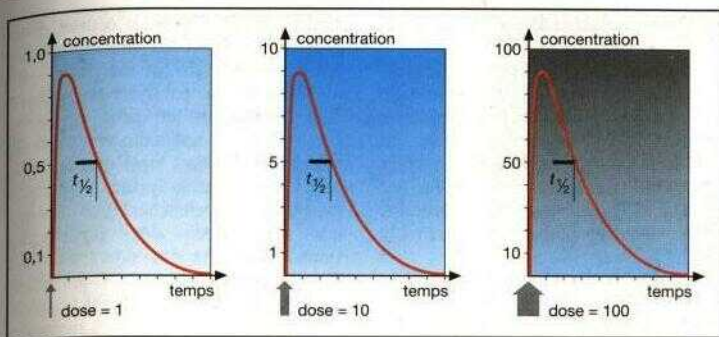
Si l'on administre une dose faible (1 dans l'exemple représenté), la concentration plasmatique varie dans une gamme (0 à 0,9) où le changement de concentration est encore relié de façon presque linéaire au changement d'activité. La cinétique de la concentration plasmatique et celle de l'effet sont très semblables (graphique de gauche A et C selon le cas). Si par contre on

donne une dose élevée (100), la concentration plasmatique demeure longtemps dans une zone (entre 90 et 20) où un changement de la concentration n'entraîne aucune variation nette de l'effet. Après des doses élevées (100) on observe donc un plateau dans la courbe d'activité en fonction du temps. L'effet ne décroît que lorsque le niveau plasmatique a suffisamment diminué ( $< 20$ ) pour que la variation de la concentration plasmatique se traduise à nouveau par un changement d'intensité de l'effet.

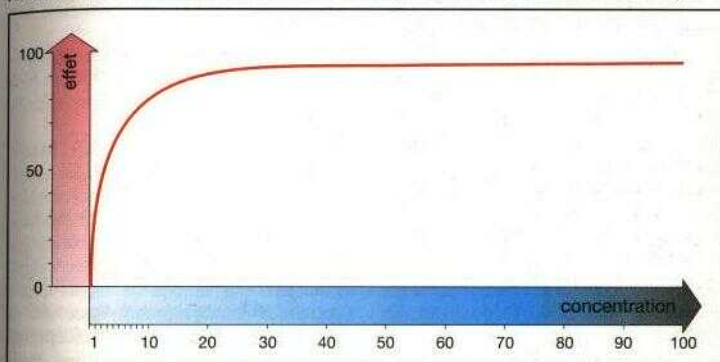
Cette relation entre la cinétique de l'effet et la dose peut avoir une application pratique. Lorsque l'on désire allonger la durée d'action on administre une dose supérieure à celle strictement nécessaire pour obtenir l'action désirée, c'est le cas par exemple de la pénicilline G (p. 266) où l'on préconise une prise toutes les huit heures, en dépit d'une demi-vie d'élimination de 30 minutes. Cette pratique n'est possible naturellement que lorsque le dépassement de la dose n'entraîne pas d'effet toxique.

Il peut se produire que l'on obtienne en cas d'administration régulière un effet pratiquement constant, bien que le niveau plasmatique oscille de façon importante dans l'intervalle entre les doses.

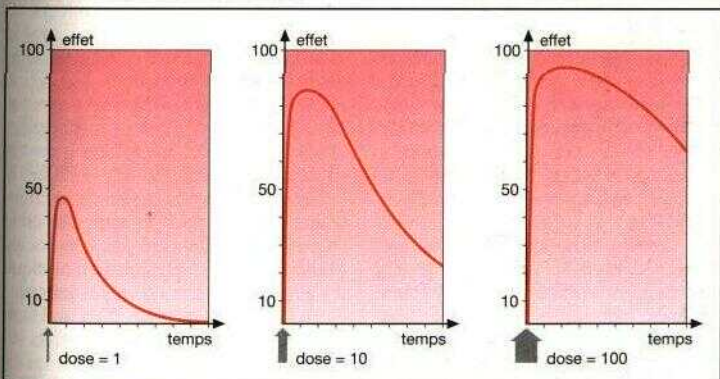
La relation hyperbolique reliant la concentration dans le plasma et l'effet explique pourquoi la cinétique d'action ne peut être décrite par une loi exponentielle. On ne peut calculer une demi-vie que pour l'entrée ou l'élimination ou encore pour la variation du niveau plasmatique mais pas pour l'apparition ou la disparition de l'effet.



A. Cinétique linéaire en fonction des doses (notez les ordonnées différentes)



B. Relation entre l'effet et la dose



C. Relation entre la cinétique de l'effet et la dose

## Effets secondaires des médicaments

L'effet souhaité (principal) d'un médicament est de modifier les fonctions de l'organisme de sorte que les symptômes du patient s'estompent. Par ailleurs, un médicament peut également présenter des effets secondaires indésirables qui entraînent leurs symptômes propres, déclenchent des maladies ou sont mortels.

**Origine des effets secondaires : surdosage (A).** La substance est utilisée à une dose supérieure à celle nécessaire pour obtenir l'effet principal : ceci conduit d'autres fonctions de l'organisme à en subir les conséquences. La morphine (p. 208) par exemple à dose optimale agit en apaisant la douleur par son action sur les voies sensitives aboutissant dans le système nerveux central. L'administration d'une quantité trop élevée de morphine freine les centres respiratoires avec risque de paralysie respiratoire. L'influence de la dose sur ces deux phénomènes peut être représentée sous forme de courbes dose-réponse. L'écart entre les deux courbes indique la différence entre les doses thérapeutiques et toxiques : cet intervalle de sécurité s'appelle la fenêtre thérapeutique.

« C'est en premier lieu la dose qui fait le poison » (Paracelse). Cette maxime s'applique à tous les médicaments mais aussi aux toxines de l'environnement. *Aucune substance en elle-même n'est toxique.* L'appréciation du danger réside dans la connaissance : 1. de la dose active, 2. de la dose à laquelle peuvent apparaître des effets nuisibles.

**Sensibilité accrue (B).** Lorsqu'une fonction donnée de l'organisme est particulièrement sensible, on peut obtenir un effet indésirable même pour une dose normale. Une sensibilité accrue du centre respiratoire à la morphine s'observe chez les patients atteints d'une maladie pulmonaire chronique, chez des nouveau-nés ou sous l'influence d'une autre molécule déprimant les

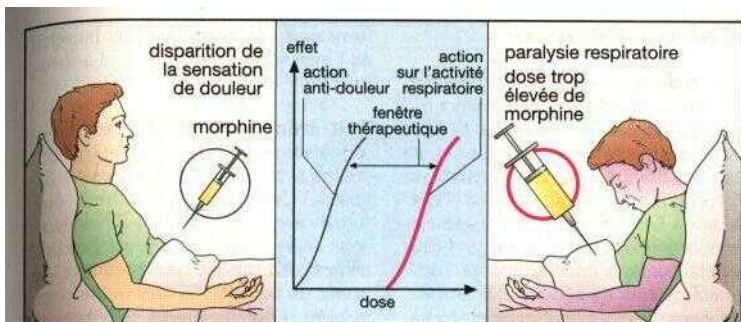
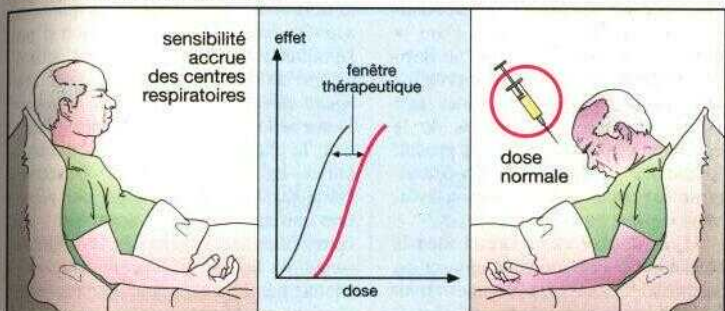
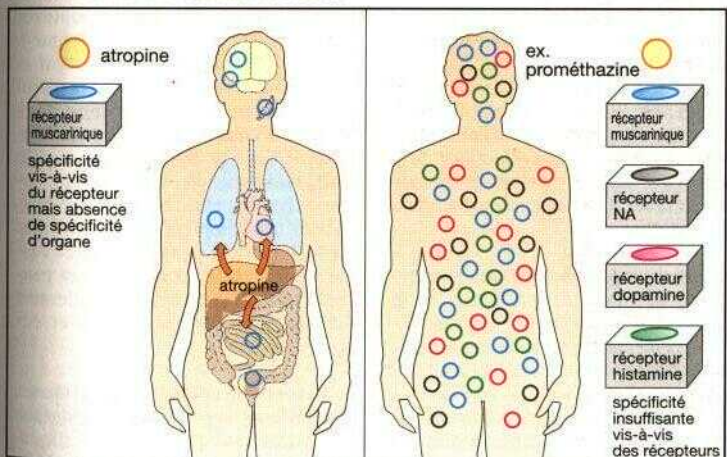
centres respiratoires. La courbe dose-réponse est déplacée vers la gauche, une dose plus faible de morphine suffit à provoquer une paralysie respiratoire. Une hypersensibilité peut également provenir d'une anomalie génétique du métabolisme. C'est ainsi que de nombreux médicaments (primaquine sulfaméthoxazol) déclenchent une destruction prématurée des érythrocytes (hémolyse) chez des sujets souffrant d'un déficit en glucose 6-phosphate déshydrogénase. La *pharmacogénétique* est une branche de la recherche qui s'intéresse à la relation entre le génotype de l'individu et sa réaction aux médicaments.

Il faut distinguer ces formes d'hypersensibilité de l'allergie qui a trait aux réactions du système immunitaire (P. 72).

**Mauvaise spécificité (C).** Même pour une dose appropriée et une sensibilité normale, des effets indésirables peuvent se produire lorsque le médicament n'agit pas de façon totalement spécifique sur l'organe ou le tissu cible (malade). Par exemple l'atropine, une substance parasympatholytique ne se lie pratiquement qu'aux récepteurs muscariniques de l'acétylcholine, mais ceux-ci se trouvent dans différents organes. La prométhazine, antihistaminique et neuroleptique, est capable d'influencer plusieurs types de récepteurs (NA = noradrénaline). Son action n'est donc spécifique ni d'un organe ni d'un récepteur. Les conséquences d'une spécificité imparfaite peuvent être fréquemment évitées, lorsque le médicament n'a pas besoin de la circulation sanguine pour parvenir à sa cible et peut être administré par voie locale (utilisation d'un parasympatholytique en gouttes oculaires ou en inhalation).

Pour chaque prise d'un médicament, on doit tenir compte des effets secondaires. Avant de prescrire le médicament, il faut évaluer le **bénéfice attendu** et les **risques**. Ceci suppose une connaissance de l'effet principal et des effets secondaires.



**A. Effet indésirable : surdosage****B. Effet secondaire : sensibilité accrue****C. Effets secondaires : absence de spécificité**

## Allergie aux médicaments

Le système immunitaire a normalement la charge d'éliminer les particules étrangères ayant pénétré dans l'organisme (par exemple les bactéries). Les réactions immunes peuvent se produire de façon inutile ou exagérée et porter atteinte à l'organisme (par exemple par une réaction allergique contre un médicament, contre le principe actif ou l'excipient). Seuls quelques médicaments (par exemple des protéines étrangères à l'organisme) atteignent une taille suffisante pour pouvoir à eux seuls constituer un stimulus **antigénique**. Dans la plupart des cas, la substance (ou **haptène**) doit d'abord se lier à une protéine appartenant à l'organisme, pour agir comme antigène. Dans le cas de la pénicilline G par exemple, un produit d'hydrolyse (groupement penicilloyl) permet la formation d'une liaison covalente avec une protéine.

Lors du **premier contact** avec la substance, le système immunitaire est sensibilisé : dans les organes lymphoïdes se multiplient des cellules B (productrices d'anticorps) et des lymphocytes T, caractéristiques de l'antigène et formant des cellules mémoires. Au **deuxième contact**, les anticorps sont déjà disponibles, les cellules mémoires se multiplient rapidement et l'on voit apparaître une réponse immunologique notable : réaction allergique. Elle peut être violente même pour des faibles doses. On distingue quatre **types de réaction** :

**1. Réaction anaphylactique.** Des anticorps de *type IgE*, spécifiques de la substance se fixent par leur fragment Fc aux récepteurs situés sur la surface externe des *mastocytes*. La liaison de la molécule pharmaceutique constitue le stimulus pour la libération d'histamine et d'autres médiateurs. Dans le pire des cas, se déclenche un choc anaphylactique, potentiellement mortel, avec une hypotension, un bronchospasme (crise d'asthme), un œdème dans la région du larynx, l'apparition de démangeaisons

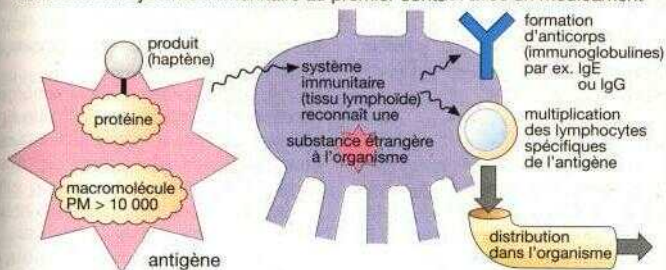
(urticaire), la contraction des muscles de l'intestin accompagnée de diarrhées (p.320).

**2. Réaction cytotoxique.** Des *complexes substance-anticorps (IgG)* se déposent à la *surface des cellules sanguines*. Ces complexes peuvent être formés avec des molécules de médicament déjà présentes dans le sang ou primaires. Au niveau du complexe se trouve un *facteur d'activation du complément*. Le complément est composé de différentes protéines, circulant dans le sang sous forme inactive, et qui sont activées en cascade sous l'action d'un stimulus donné. Le complément activé (dirigé de manière normale contre les agents infectieux) peut *rompre la membrane cellulaire* et lyser les cellules, activer la phagocytose, attirer les neutrophiles et les granulocytes (réaction chimiotactique) et déclencher une réaction inflammatoire. L'activation du complément peut avoir pour les cellules sanguines les conséquences suivantes : anémie hémolytique, granulocytopenie, thrombocytopenie.

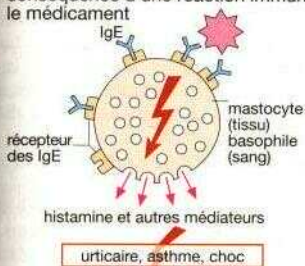
**3. Vasculitis à immuns complexes** (maladie sérique, réaction d'Arthus). Les *complexes entre le médicament et les anticorps* se déposent sur la *paroi des vaisseaux*, le *complément* est alors activé et déclenche une *réaction inflammatoire*. Les neutrophiles attirés vers le foyer inflammatoire, libèrent leurs enzymes lysosomiales en tentant de phagocyter ces complexes et ces enzymes vont dégrader la paroi vasculaire (vasculitis). Les différents symptômes peuvent être : fièvre, œdème, gonflement des ganglions, arthrite, névrite et néphrite.

**4. Eczéma de contact.** Une substance appliquée sur la peau, se lie à la surface de *lymphocytes T*, dirigés spécifiquement contre elle. Ces lymphocytes libèrent dans leur environnement des *messagers (lymphokines)* qui activent des macrophages et déclenchent une réaction inflammatoire.

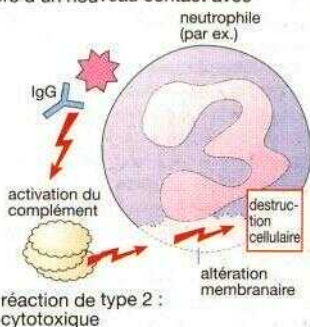
réactions du système immunitaire au premier contact avec un médicament



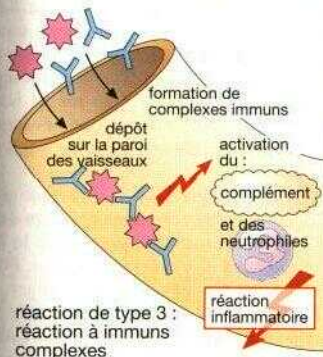
conséquence d'une réaction immune lors d'un nouveau contact avec le médicament



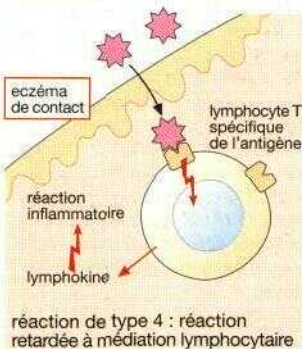
réaction de type 1 : hypersensibilité immédiate



réaction de type 2 : cytotoxique



réaction de type 3 : réaction à immuns complexes



réaction de type 4 : réaction retardée à médiation lymphocytaire

#### A. Effets secondaires des médicaments : réactions allergiques

Effets nocifs pour l'enfant de la prise de médicaments pendant la grossesse et l'allaitement

Les substances absorbées par la mère peuvent atteindre l'enfant et produire des effets indésirables.

**Grossesse (A).** Ce sont surtout les malformations des membres provoquées par un somnifère (la thalidomide) qui ont attiré l'attention sur le risque que les médicaments peuvent provoquer des *malformations (tératogénicité)*. Les effets provoqués chez le fœtus par les médicaments peuvent être de deux types :

1. Les effets qui dérivent des effets typiques des molécules. Par exemple : masculinisation d'un fœtus féminin par les androgènes, hémorragie cérébrale provoquée par les anticoagulants oraux, bradycardie en présence de P-bloquants.

2. Les effets propres aux organismes en formation et qui ne peuvent être prévus à partir des autres propriétés pharmacologiques de la substance.

Pour estimer le risque que peut représenter la prise d'un médicament durant la grossesse, il faut tenir compte des points suivants :

a) *Moment de l'administration du médicament.* Les conséquences possibles de la prise d'un médicament dépendent du stade de développement de l'embryon (voir A). Le risque associé à **un** médicament dont l'effet est spécifique est également délimité dans le temps. Les tétracyclines par exemple exercent un effet sur les dents et les os principalement après le troisième mois de grossesse lorsque commence la minéralisation.

b) *Perméabilité placentaire.* La plupart des molécules peuvent passer du sang de la mère à celui de l'enfant au niveau du placenta. Les cellules acco-

lées du syncytiotrophoblaste constituent une barrière de diffusion. Sa perméabilité aux substances médicamenteuses est cependant plus élevée que ne peut le laisser croire la notion de « barrière placentaire ».

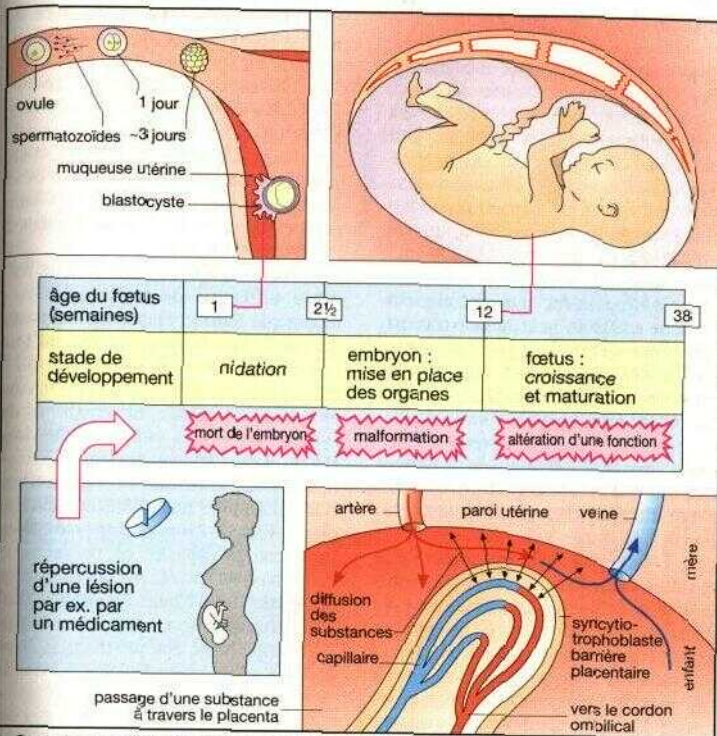
c) *Tératogénicité de la molécule concernée.* Pour des produits connus et utilisés souvent, il existe des estimations statistiques du risque. De nombreux médicaments n'ont aucun effet tératogène démontrable. Pour les médicaments nouvellement introduits, il n'est en général pas encore possible de disposer d'une évaluation statistique fiable du risque.

Il existe une action tératogène avérée par exemple pour les dérivés de l'acide rétinoïque (étrétinate, isotrétinoïne) administrés per os pour le traitement des maladies de peau, dans le cas des anticoagulants oraux ou des tétracyclines. Une forme particulière d'altération chez l'enfant peut être induite par le diéthylstilbestrol, une molécule estrogénique. Lorsque la mère a été traitée pendant la grossesse, on observe chez les filles, vers l'âge de 20 ans, un risque accru de carcinome du cervix et du vagin.

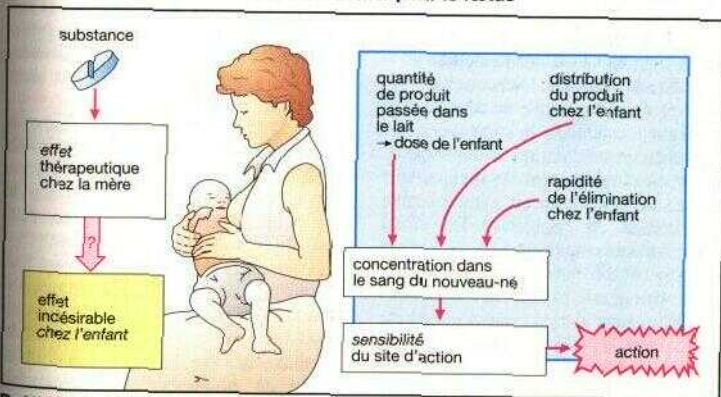
Dans l'estimation du rapport efficacité-risque, il faut également penser à l'intérêt que peut présenter pour l'enfant un traitement correct de sa mère. C'est ainsi qu'il ne faut pas arrêter un traitement antiépileptique car une épilepsie non soignée est au moins aussi dangereuse pour l'enfant que l'éventualité de l'administration d'anti-épileptique.

**Allaitement (B).** Il existe une possibilité qu'une substance présente dans l'organisme maternel passe dans le lait et soit ainsi absorbée par l'enfant. Pour apprécier l'importance du danger, il faut examiner les points présentés en (B). En cas de doute, il est facile d'éviter de mettre l'enfant en danger en le sevrant.





### A. Grossesse : effet nocif des médicaments pour le fœtus



### B. Allaitement : prise de médicament par la mère

## Placebo (A)

Un placebo est une forme médicamenteuse ne contenant aucune substance active, une apparence de médicament. L'administration d'un placebo peut aussi bien déclencher des effets bénéfiques (soulagement des maux) que des effets néfastes. Ceci dépend d'une modification de l'état psychologique du patient après une visite chez le médecin.

Consciemment ou inconsciemment, le médecin peut laisser transparaître à quel point il est intéressé par les souffrances de son malade et combien il est assuré de son diagnostic et de son Ordonnance. En face d'un praticien chaleureux, compétent et plein d'assurance, le malade se sentira en de bonnes mains, sera moins angoissé et pourra, plein d'optimisme, entrevoir sa guérison.

L'état physique influence l'état psychologique mais inversement, celui-ci peut jouer sur les sensations de l'organisme. On cite le cas de blessés graves qui, pendant la bataille, sentaient à peine leur blessure et commençaient à ressentir de violentes douleurs à leur arrivée à l'hôpital, en sécurité. Ou encore de patients souffrant d'un ulcère à l'estomac par suite de stress psychologique et qui se plaignaient que « quelque chose leur était resté sur l'estomac ».

**Etude clinique.** Dans un cas isolé, il est parfois impossible de décider si la guérison provient de la substance elle-même ou de la situation thérapeutique. Il est alors nécessaire de réaliser une étude statistique chez un grand nombre de patients en comparant les effets d'une substance (*verum*) et ceux d'un placebo. *Étude contrôlée contre placebo.* Une *étude prospective* est planifiée à l'avance alors que dans une étude *rétrospective*, la décision d'analyser est prise après la fin du traitement. Les malades sont répartis au hasard en deux groupes (*randomisés*) : *traitement ou placebo*. Dans une *étude en double*

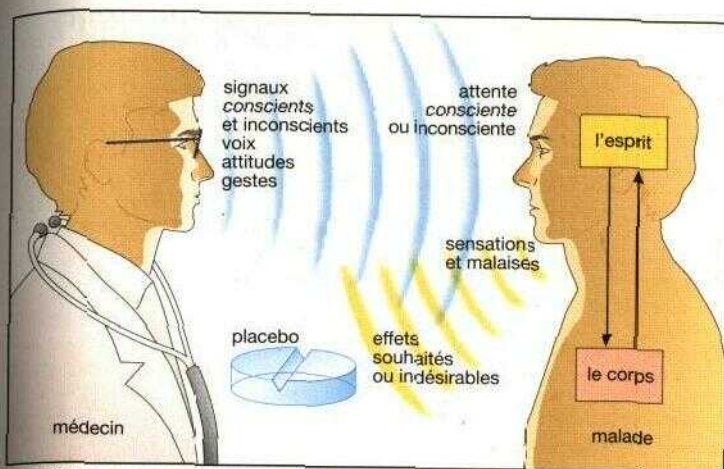
*aveugle*, ni le médecin, ni le malade ne sait qui reçoit le placebo ou le médicament. Il est enfin possible, au cours d'un deuxième cycle de traitement d'effectuer un échange entre les traitements (placebo et médicament), *étude cross-over*. Dans ce cas, on peut comparer les effets d'une substance à ceux du placebo non seulement entre deux groupes de patients mais également à l'intérieur d'un même groupe.

**Homéopathie (B).** C'est une méthode différente de traitement développée par Samuel Hahnemann à partir de 1800. Son hypothèse était qu'une drogue (au sens de médicament), qui à des concentrations usuelles (médecine allopathique) suscite un ensemble de symptômes précis peut, à dose très faible, et chez un malade dont les symptômes sont proches de son « profil d'action », entraîner une guérison (principe de similitude). L'organisme possède en lui-même la capacité de se guérir et cette force est activée par des doses très faibles de la substance, conduisant ainsi à une autoguérison. Chez son malade, l'homéopathe ne doit pas diagnostiquer les causes de la maladie mais trouver la drogue dont le profil symptomatologique se superpose au mieux avec la sémiologie de la maladie : il faut donc diagnostiquer un médicament. Il est donc nécessaire de procéder à un interrogatoire approfondi du patient concernant ses maux. La substance est alors utilisée fortement diluée.

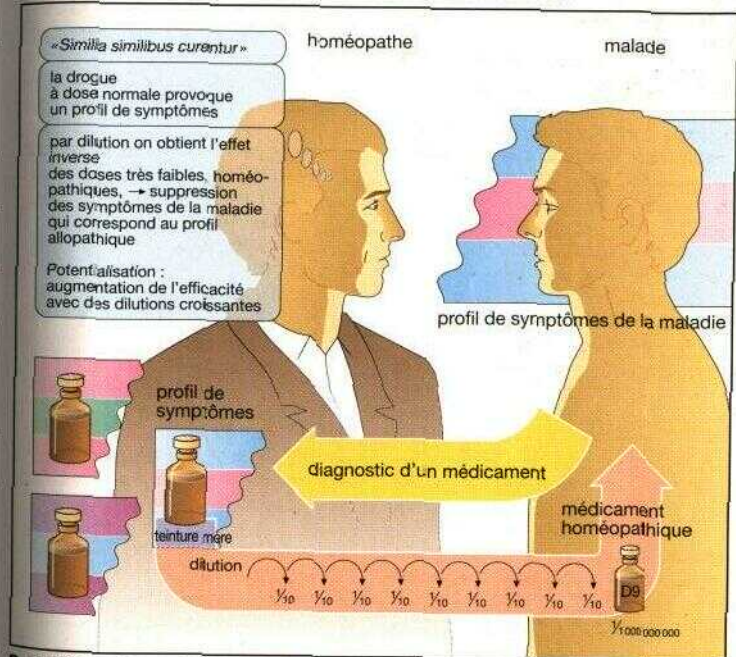
L'action directe des médicaments homéopathiques sur les fonctions de l'organisme n'est pas détectable. L'action curative repose sur la force de suggestion de l'homéopathe et sur l'attente du malade.

Lorsqu'une maladie peut être fortement influencée par des paramètres psychologiques, et qu'il n'existe pas de traitement efficace, il est souhaitable d'utiliser la force de suggestion comme mode de traitement. L'homéopathie constitue alors l'une des solutions possibles.





### A. Effet thérapeutique lié à la force de suggestion du médecin



### B. Homéopathie : présentation et mode d'emploi

- j **Pharmacologie des spécialités**

## Système nerveux sympathique

Au cours de l'évolution, il a fallu développer un système de contrôle efficace pour coordonner chez les individus de complexité croissante les fonctions de chaque organe et pour pouvoir adapter leur comportement aux changements des conditions d'environnement. Ce système de contrôle se compose du système nerveux central avec le cerveau et la moelle épinière, ainsi que deux voies séparées de communication avec les organes périphériques, le système nerveux somatique et le système nerveux végétatif. Le **système nerveux somatique** (nerfs de la sensibilité superficielle et profonde, des organes des sens et des muscles squelettiques) sert à percevoir l'état du *monde environnant* et à gouverner les mouvements du corps adaptés à la situation (perception sensorielle : menace → réaction : fuite ou attaque). Le **système nerveux végétatif** associé au système endocrinien contrôle le *monde intérieur*. Il accorde les fonctions des organes internes aux besoins de l'organisme. Le contrôle par voie nerveuse permet une adaptation très rapide tandis que le système endocrinien règle l'état des fonctions à long terme. L'activité du système nerveux végétatif est indépendante du contrôle volontaire et fonctionne de façon autonome (d'où son nom de **système nerveux autonome**). Ses centres se trouvent dans l'hypothalamus, la moelle épinière et le tronc cérébral.

Le système nerveux végétatif présente une partie **sympathique** et une partie **parasympathique** (p. 98). Les réseaux de ces deux systèmes comportent, à côté de nerfs efférents (issus du système nerveux central), des nerfs afférents. Dans les organes qui sont innervés à la fois par le système sympathique et le système parasympathique, l'activation de ces systèmes déclenche en général des réactions opposées.

En cas de maladie (dérangement des fonctions d'un organe), on cherchera souvent en utilisant des produits pharmaceutiques qui agissent sur le

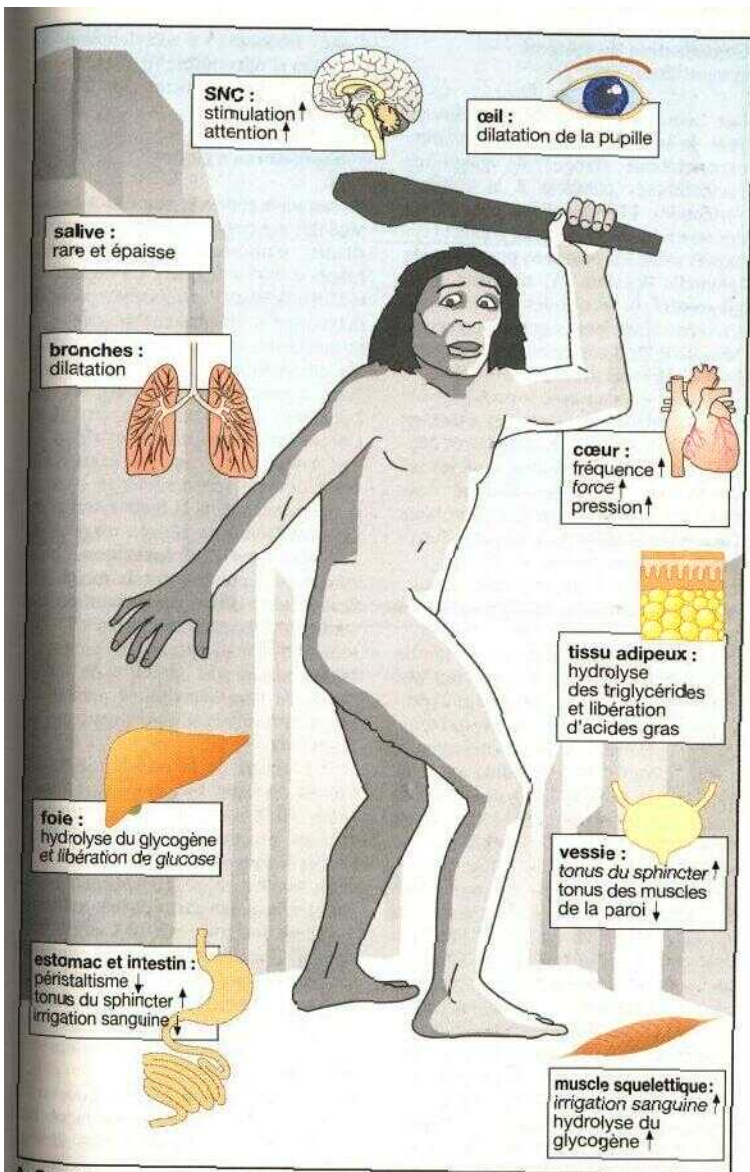
système végétatif à ramener à la normale le fonctionnement de l'organe.

L'effet biologique de substances qui inhibent ou stimulent le système sympathique ou inversement le système parasympathique, peut être aisément déduit de l'observation des rôles du système sympathique ou parasympathique (A : **conséquences d'une activation sympathique**). L'activation de la partie sympathique du système nerveux végétatif peut être considérée de façon simplifiée comme l'ensemble des réactions de l'organisme permettant d'aboutir rapidement à un état d'activité plus élevée, propice à une fuite ou un combat.

Les deux situations réclament une activité musculaire intense. L'oxygène et les substrats énergétiques doivent être amenés aux muscles en quantité suffisante et c'est pourquoi le flux sanguin au niveau des muscles, la fréquence et la force de contraction du cœur vont augmenter pour pouvoir pomper plus de sang dans la circulation. De plus, le rétrécissement des vaisseaux irriguant les intestins détournera le flux sanguin vers les muscles. Comme dans cette situation, la digestion des aliments est superflue et même gênante, le transport vers l'avant du contenu intestinal est freiné, le péristaltisme décroît et les muscles du sphincter se contractent. Cependant, pour augmenter la fourniture d'éléments nutritifs aux muscles et au cœur, le glucose hépatique doit être libéré dans le sang ainsi que les acides gras du tissu adipeux. Les bronches s'élargissent de façon à accroître le volume respiratoire et par là même l'apport d'oxygène au sang.

Les glandes sudoripares sont aussi innervées par le système sympathique (mains moites lors d'une émotion), elles constituent une exception en ce qui concerne le neurotransmetteur (acétylcholine, p. 106).

Les conditions de vie des hommes modernes sont différentes de celles de l'homme des cavernes mais les fonctions biologiques n'ont pas changé.



A. Conséquences d'une activation sympathique

## Organisation du système sympathique

Les neurones sympathiques efférents vont de la moelle épinière à la chaîne paravertébrale (rangée de ganglions sympathiques parallèle à la colonne vertébrale). Les **ganglions** constituent des ensembles de points de contact (synapse) entre les neurones provenant de la moelle épinière (1, **neurone ganglionnaire**) et les cellules nerveuses qui envoient leurs prolongements vers la périphérie de l'organisme (2, **neurone post-ganglionnaire**). A ce niveau, ils entrent en contact avec les cellules des organes cibles au niveau des synapses post-ganglionnaires. A côté de ces neurones, il en existe d'autres, dont les interconnexions ont lieu d'abord dans l'organe cible ou encore qui aboutissent sans intermédiaire aux glandes surrénales.

## Médiateurs du système sympathique

Tandis que l'**acétylcholine** joue le rôle de médiateur chimique au niveau des synapses **entre les neurones 1 et 2** (pré- et post-ganglionnaires, voir le principe de la transmission cholinergique, p. 98), c'est la **noradrénaline** qui remplit cette fonction pour les synapses des **neurones de type 2 (B)**. Un neurone sympathique de type 2 n'établit pas une synapse avec une *seule* cellule de l'organe cible, il se ramifie de nombreuses fois et chaque prolongement établit au passage des contacts avec plusieurs cellules. Au voisinage de ces synapses se trouvent des épaississements des axones (**varicosités**) qui se succèdent comme les perles d'un collier à chaque contact du nerf avec une cellule cible. De cette façon, lors de la stimulation du nerf un domaine cellulaire plus important sera activé bien que l'action de la noradrénaline libérée par un neurone de type 2, reste limitée à la proximité des synapses.

L'activation d'un neurone de type 1, conduisant aux glandes surrénales déclenche par l'intermédiaire

d'une libération d'acétylcholine la sécrétion d'**adrénaline** (p. 108) qui se répand dans l'organisme par le sang (**hormone**, A).

## Synapse adrénergique

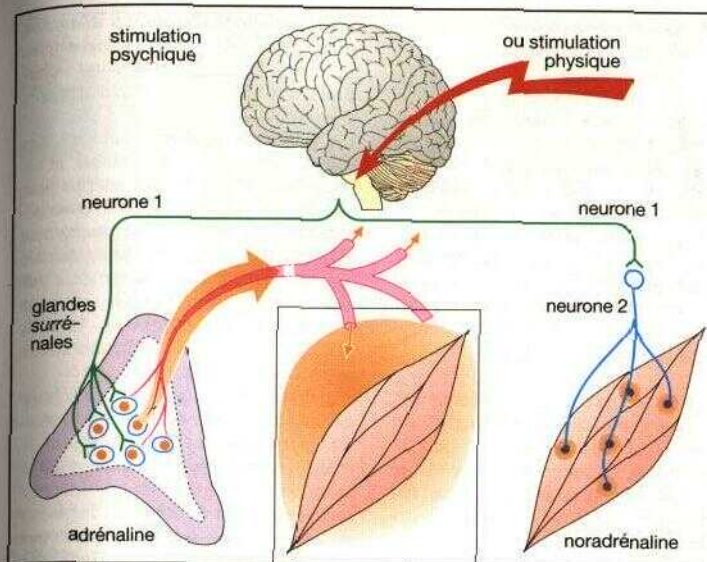
La noradrénaline est stockée à proximité des varicosités dans des petites vésicules entourées d'une membrane (épaisseur 0,05 - 0,2  $\mu\text{m}$ ). La dopamine synthétisée dans l'axoplasme à partir de la tyrosine et via plusieurs réactions intermédiaires, sera capturée à l'intérieur de ces vésicules. La dopamine est ensuite convertie en noradrénaline par l'enzyme dopamine  $\beta$ -hydroxylase. Lors d'une stimulation électrique du nerf sympathique, une partie des vésicules déverse son contenu et donc la noradrénaline dans la fente synaptique. La **noradrénaline** libérée réagit avec des **récepteurs adrénergiques** postsynaptiques présents sur la membrane des cellules cibles ou présynaptiques sur la membrane des varicosités. La stimulation des récepteurs  $\alpha_2$  présynaptiques entraîne une inhibition de la libération de noradrénaline et permet un rétrocontrôle négatif du processus de libération.

L'action de la noradrénaline déversée disparaît très rapidement : environ 90 % sont recaptés rapidement par un processus de transport actif d'abord dans l'axoplasme puis de l'intérieur des vésicules (**recapture neuronale**). Une petite partie de la noradrénaline sera inactivée par la Catéchol-O-Méthyl-Transférase (**COMT**, enzyme du cytoplasme des cellules cibles) et une autre partie par la Mono-Aminé Oxydase (**MAO**, dans les mitochondries des cellules nerveuses ou des cellules cibles).

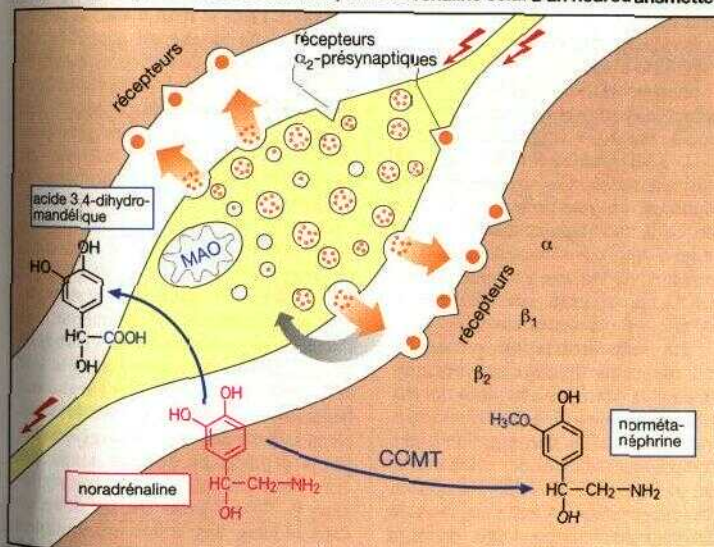
Le foie est richement pourvu de ces enzymes et contribue de façon importante à la dégradation de l'adrénaline ou de la noradrénaline existante dans le sang.

Le produit final de la dégradation des catécholamines par la COMT et la MAO est l'acide vanillylmandélique.

# Influence des médicaments sur le système sympathique



A. L'adrénaline joue un rôle d'hormone, la noradrénaline celui d'un neurotransmetteur



B. Neurone sympathique de type 2, varicosité, libération de noradrénaline



### Sous-types de récepteurs adrénergiques et actions des catécholamines

D'un point de vue pharmacologique, on peut distinguer des récepteurs  $\alpha_1$  et  $\alpha_2$  (p. 90), des récepteurs  $\beta_1$ ,  $\beta_2$  et même  $\beta_3$ . Les différents récepteurs adrénergiques sont distribués de façon très hétérogène dans chaque tissu. Les agonistes adrénergiques (**sympathomimétiques directs**) peuvent être utilisés à diverses fins thérapeutiques.

### Effets sur les muscles lisses

Les effets opposés d'une stimulation des récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  sur le muscle lisse reposent sur les différences dans la transduction du signal (p. 66) c'est ce qui est représenté en (A) dans le cas des muscles de la paroi vasculaire. La stimulation du récepteur  $\alpha_1$  déclenche par l'intermédiaire d'un second messenger intracellulaire (?) une libération accrue d'ions  $Ca^{2+}$ . Associé à la calmoduline, le calcium permet l'activation de la myosine-kinase, ce qui conduit à la phosphorylation d'une protéine contractile, la myosine, et à l'augmentation du tonus (— vasoconstriction).

L'AMPc inhibe l'activation de la myosine-kinase. Les récepteurs  $\beta_2$  aboutissent via une protéine G activateur, Gs, à une augmentation de la formation d'AMPc (— vasodilatation), les récepteurs  $\alpha_2$  via une protéine inhibitrice G, provoquent une diminution d'AMPc (— vasoconstriction).

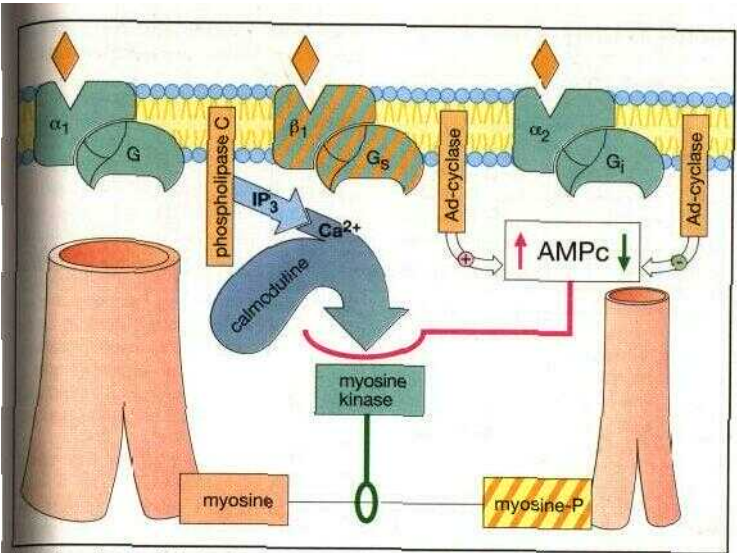
La **vasoconstriction** provoquée par l'application locale d'a-sympathomimétiques sera utilisée dans le cas d'une anesthésie locale (p. 204) ou dans des gouttes nasales décongestionnantes (naphtazoline, tétryzoline, xylométazoline, p. 90, 318, 320). L'administration systémique d'adrénaline joue un rôle important pour augmenter la pression artérielle dans le traitement d'un choc anaphylactique.

**Bronchodilatation.** La *dilatation des bronches* due à une stimulation des récepteurs  $\beta_2$  (ex. : fénotérol ou salbutamol) est un mode de traitement très important dans l'asthme (p. 322).

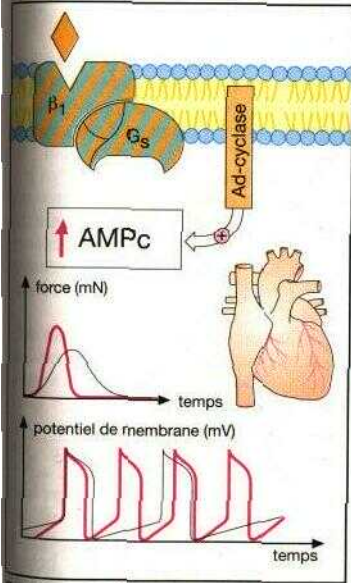
**Tocolyse.** L'effet inhibiteur des  $\beta_2$ -sympathomimétiques (par ex. le fénotérol) sur la contractilité utérine peut être utilisé pour *calmer des contractions précoces* (risque d'accouchement prématuré). Une vasodilatation médiée par une stimulation  $\beta_2$ , associée à une chute de la pression artérielle, conduit à une tachycardie réflexe, à laquelle participe également une action stimulante  $\beta_1$  de la substance.

**Effets cardiaques.** Les catécholamines augmentent toutes les fonctions du cœur par le biais des récepteurs  $\beta_1$  et de l'AMPc : *force d'éjection* (effet inotrope positif), *vitesse de raccourcissement* (effet klinotrope), *fréquence des battements* (effet chronotrope), *propagation de la stimulation* (effet dromotrope) et *excitabilité* (effet bathmotrope). Dans le tissu nodal, la *dépolariisation diastolique* est accélérée de sorte que le seuil de déclenchement du potentiel d'action soit atteint plus rapidement (effet chronotrope positif, B). L'action des (3-sympathomimétiques sur le cœur peut être utilisée en cas d'arrêt cardiaque : administration d'adrénaline. L'utilisation de (3-mimétiques pour traiter une insuffisance cardiaque est associée à un risque d'arythmie.

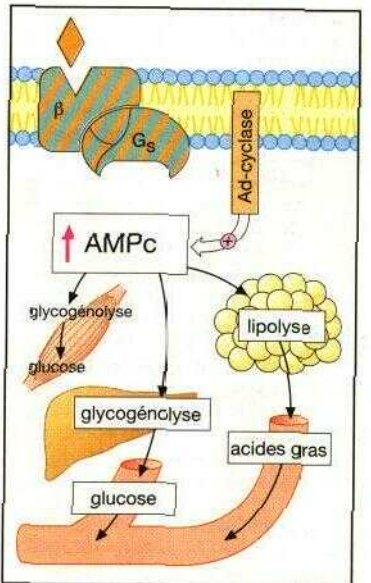
**Effets métaboliques.** La stimulation des récepteurs  $\beta_2$  augmente, via l'AMPc, la dégradation du glycogène (glycogénolyse) en glucose dans le foie et les muscles squelettiques. Le glucose hépatique sera déversé dans le sang. Dans le tissu adipeux, les triglycérides seront dégradés en donnant des acides gras (lipolyse, médiée par les récepteurs  $\beta_3$  ?), qui seront ensuite déversés dans le sang. Les effets métaboliques des catécholamines n'ont aucune utilité thérapeutique.



A. Action des catécholamines sur le diamètre des vaisseaux



B. Action cardiaque des catécholamines



C. Actions métaboliques des catécholamines

### Relations structure-activité

Il n'est pas possible avec l'adrénaline d'exercer un effet spécifique sur l'un des sous-types de récepteurs car elle possède une affinité importante pour tous les récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$ . Elle ne convient pas non plus pour une administration orale car elle est mal absorbée et sera éliminée par voie presystémique.

La noradrénaline est une catécholamine (catéchol est un nom usuel pour un 0-hydroxyphénol), qui se distingue de l'adrénaline par une affinité élevée pour les récepteurs  $\alpha$  et une affinité moindre pour les récepteurs  $\beta_2$ . Dans le cas de l'isoprénaline, la dissociation est presque totale (A) :

noradrénaline  $\rightarrow$   $\alpha$ , (3i)  
adrénaline  $\rightarrow$   $\alpha$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$   
isoprénaline  $\rightarrow$   $\beta_1$ ,  $\beta_2$

La connaissance de la relation entre la structure chimique et l'effet (**relation structure-activité**) permet la synthèse de sympathomimétiques qui ont une affinité préférentielle pour un des sous-types de récepteurs adrenergiques.

L'élément chimique commun à l'élaboration de tous les **sympathomimétiques directs** (substances agissant comme agonistes sur les récepteurs adrenergiques) est la structure *phényl-éthylamine*. Le **groupement hydroxyle sur la chaîne latérale** est important aussi bien pour l'affinité envers les récepteurs  $\alpha$  que  $\beta$ . La **substitution sur l'azote** diminue l'affinité pour les récepteurs  $\alpha$  et augmente celle pour les récepteurs  $\beta$ , de telle sorte qu'avec un résidu isopropyl, on atteint déjà une affinité optimale pour les récepteurs  $\beta$  (isoprénaline = isopropylnoradrénaline). L'allongement ultérieur de ce substituant favorise l'action sur les récepteurs  $\beta$ , (sélectivité  $\beta_2$  par ex. salbutamol, fénotérol). Les **deux groupements hydroxyle** du noyau aromatique sont indispensables à l'affinité, une affinité élevée pour les récepteurs  $\alpha$  est attachée à la position de ces groupements OH en 3, 4 ; cependant, certains dérivés qui portent des groupes hy-

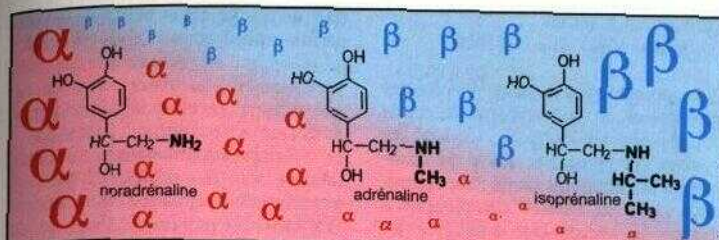
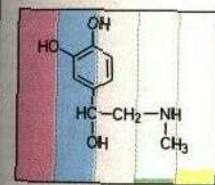
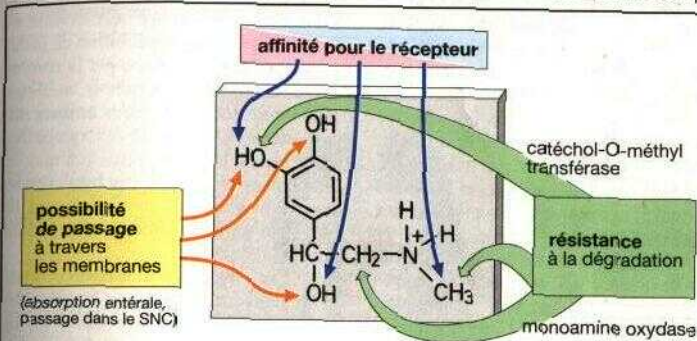
droxyle en 3,5 (orciprénaline, terbutaline, fénotérol), ont une affinité pour les récepteurs  $\beta$ .

Les groupements hydroxyle de la molécule de catécholamine diminuent considérablement son caractère lipophile. La polarité est augmentée par le fait que l'azote concerné est presque entièrement protoné dans la zone des pH physiologiques. Le remplacement de l'un ou de tous les groupements hydroxyle se traduit par une amélioration du passage à travers les barrières membranaires (barrière entre l'intestin et le sang : absorption après administration orale, barrière hémato-encéphalique : action sur le système nerveux central), mais en même temps par une diminution d'affinité.

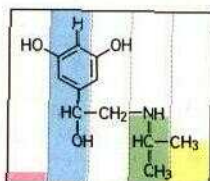
L'absence de l'un ou des deux groupements hydroxyle est lié à une augmentation de l'**activité sympathomimétique indirecte**, qui correspond à la capacité d'une substance à libérer la noradrénaline de ses sites de stockage, sans être elle-même un agoniste adrenergique (p. 88).

Un changement de la position des groupements hydroxyle sur le cycle (orciprénaline, fénotérol, terbutaline) ou leur substitution (salbutamol) protège la molécule de la dégradation par la COMT (p. 82). L'introduction d'un résidu alkyl de petite taille sur l'atome de carbone proche de l'azote, comme la substitution sur l'azote du groupement méthyl par un résidu de plus grande taille, rend plus difficile la dégradation par la MAO (p. 82).

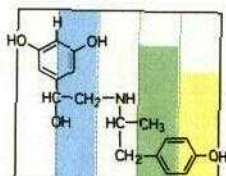
Comme la structure chimique nécessaire pour une affinité élevée ou les conditions requises pour permettre une administration orale ne coïncident pas, il est nécessaire de faire des compromis lors du choix d'une substance. Si l'on veut utiliser l'affinité élevée de l'adrénaline, on n'a pas en même temps une bonne absorption au niveau de l'intestin (adrénaline, isoprénaline) ; si par contre on souhaite également une bonne biodisponibilité, après administration orale, il faut accepter des concessions en ce qui concerne l'affinité pour les récepteurs (éthyléphrine).

A. Structure chimique des catécholamines et affinité pour les récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$ 

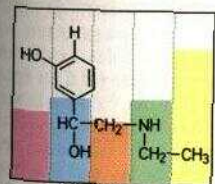
adrénaline



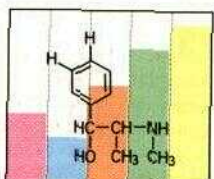
orciprénaline



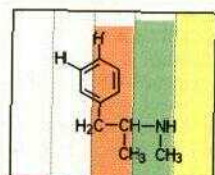
fénotérol



éthyléphrine



éphédrine



méthamphétamine

■ affinité pour le récepteur  $\alpha$   
 ■ affinité pour le récepteur  $\beta$

■ effet indirect

■ résistance à la dégradation  
 ■ absorption

B. Relation structure-activité des dérivés de l'adrénaline

### Substances à action sympathomimétique indirecte

Plusieurs systèmes participent à côté des **récepteurs** au fonctionnement de la transmission adrénergique. Ce sont les systèmes de **recapture active** qui transportent le médiateur de la fente synaptique dans le cytosol (axoplasme) à travers la membrane cellulaire, les systèmes de transport de l'axoplasme vers les grana, ainsi que l'enzyme de dégradation, la **monoamine oxydase (MAO)**. La noradrénaline possède une affinité pour les récepteurs, pour le système de transport et les enzymes de dégradation. Des molécules ayant subi une modification chimique vont se différencier de la noradrénaline par leur affinité respective pour les différents systèmes (p. 86) et agiront préférentiellement sur l'une ou l'autre des fonctions.

**Inhibiteurs de la monoamine oxydase (A)**. Ils touchent la monoamine oxydase, enzyme essentiellement localisée dans les mitochondries, qui maintient la concentration de noradrénaline dans l'axoplasme à une valeur faible. L'inhibition de l'enzyme augmente la concentration de noradrénaline. Comme la dopamine est également dégradée par la MAO, l'inhibition de l'enzyme augmente la quantité de dopamine disponible pour la synthèse de noradrénaline. La quantité de noradrénaline stockée dans les grana et de même celle libérée à chaque excitation augmentent à cause de l'inhibition de l'enzyme.

Dans le système nerveux central, l'inhibition de la MAO influence en plus de l'accumulation de la noradrénaline celle de la dopamine et de la sérotonine aboutissant ainsi, probablement à cause de l'importance majeure de ce neurotransmetteur, à une activation générale (effet thymérétique). La *tranylcypromine* sert dans quelques cas particuliers d'antidépresseur. Elle bloque de façon durable grâce à une liaison covalente les deux sous-types MAO-A et MAO-B. Le *moclobémide* est un inhibi-

teur réversible de la MAO-A ; il sera parfois utilisé comme antidépresseur ; la *sélégiline* est utilisée comme antiparkinsonien ; on obtient dans ce cas une augmentation de la concentration de dopamine (p. 186).

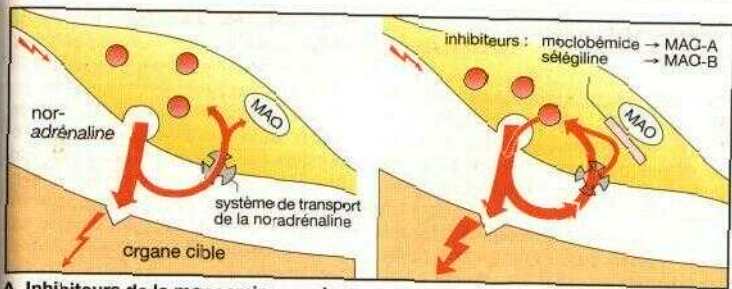
**Sympathomimétiques indirects (B)**. Ce sont des substances qui augmentent la concentration de noradrénaline dans la fente synaptique que ce soit par inhibition de la recapture (*cocaïne*, sympathomimétique indirect et anesthésique local), par une accélération de la libération, par une inhibition de la dégradation par la MAO ou par la somme des trois effets (*amphétamine*, *méthamphétamine* encore appelées **aminés stimulantes**). L'efficacité des sympathomimétiques indirects peut diminuer et finalement disparaître (**tachyphylaxie**) lorsqu'on aboutit à un épuisement du stock de noradrénaline le plus proche du plasmalemme.

Les Sympathomimétiques indirects peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique et produire au niveau central un sentiment de bien être corporel, l'activité est accrue, l'humeur **euphorique** et la sensation de faim, ou de fatigue effacée. Après le déclin de l'effet viennent contrariété et abattement. Ces effets secondaires incitent à une nouvelle prise des produits (risque élevé de dépendance). Pour éviter les abus, ces substances sont inscrites dans le tableau B (stupéfiants).

L'utilisation abusive de substances amphétaminiques pour une stimulation transitoire des capacités (*dopage*) présente le danger d'un épuisement de l'organisme. Comme la sensation de fatigue est absente, un sportif par exemple, aura pu mobiliser ses dernières forces. Dans les cas extrêmes peut se produire une défaillance cardiovasculaire (B).

Les « coupe-faim » (*anorexigènes*), sont chimiquement très proches des amphétamines (par ex. fenfluramine, mazindol). Leur utilisation peut également conduire à la dépendance et leur utilité thérapeutique est douteuse.





### A. Inhibiteurs de la monoamine oxydase

CC(N)Cc1ccccc1  
 amphétamine

la distribution de la cocaïne et des amphétamines est réglementée : tableau B

stimulus douloureux

effet anesthésique local

CC(=O)OC1C(=O)N(C)CC1C(=O)OC(=O)c2ccccc2  
 cocaïne

« Dopage »

ARRIVÉE

ARRIVÉE

2. vainqueur

Effets sympathomimétiques indirects associés à une action stimulante centrale et à un risque de dépendance



## ot-Sympathomimétiques, a-Sympatholytiques

### Les a-sympathomimétiques peuvent être utilisés :

— par voie *systémique* dans certaines conditions où la pression artérielle est trop faible pour augmenter cette pression (p.308);

- *localement* pour obtenir une décongestion nasale ou du tissu conjonctif de l'œil (p. 318, p. 320), ou comme adjuvant d'une anesthésie locale, pour produire une diminution localisée de la circulation sanguine. Lors de l'application locale, la réduction du flux sanguin peut conduire à une pénurie d'oxygène (A). A la limite, l'hypoxie locale peut provoquer une nécrose du tissu. Ce sont particulièrement les extrémités qui sont exposées à ce danger et notamment les doigts, les pieds et les oreilles. Pour une anesthésie locale effectuée aux extrémités, il ne faudra pas utiliser de vasoconstricteur.

La vasoconstriction par un a-sympathomimétique est suivie d'une phase d'augmentation de la circulation sanguine (**hyperémie réactionnelle**, A). Cette réaction peut être observée lors de l'administration d'un sympathomimétique (naphtazoline, tétryzoline, xylo-métazoline) sous forme de gouttes nasales. Tout d'abord, par suite de la vasoconstriction, l'irrigation de la muqueuse nasale est diminuée et par là même la pression capillaire. Le liquide accumulé dans l'espace interstitiel, responsable de la congestion de la muqueuse, peut s'écouler par les veines. La sécrétion du mucus nasal diminue par suite de la réduction du fluide disponible. Au cours d'un rhume, la respiration par le nez redevient possible. Cependant, après la disparition de l'effet vasoconstricteur, on observe de nouveau dans la phase d'hyperémie un passage du liquide plasmatique dans l'espace interstitiel, le nez est à nouveau « bouché » et le patient se voit obligé de recommencer l'administration de gouttes nasales. C'est alors la menace d'un cercle infernal conduisant à la prise

chronique de gouttes dans le nez. La carence persistante en oxygène peut entraîner une dégradation irréversible de la muqueuse nasale.

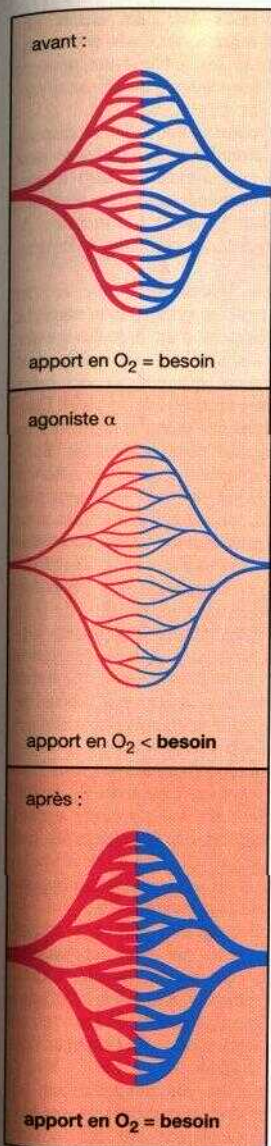
**a-Sympatholytiques (B).** L'interaction de la noradrenaline avec les récepteurs ci-adrenergiques peut être bloquée par les a-sympatholytiques (antagonistes a-adrénergiques,  **$\alpha$ -bloquants**). Cet effet est utile dans le cas d'une pression artérielle trop élevée (vasodilatation —  $\bullet$  \ résistance périphérique, \ pression artérielle, p. 118). Les premiers a-sympatholytiques bloquaient l'effet de la noradrenaline non seulement au niveau des *récepteurs  $\alpha_1$ , post-synaptiques* mais également au niveau des récepteurs  *$\alpha_2$ -présynaptiques* (**a.-bloquants non spécifiques**, par ex. la phénoxybenzamine ou la phentolamine).

Les récepteurs  *$\alpha_2$ -présynaptiques* servent de détecteur pour la mesure de la concentration de noradrenaline dans la fente synaptique, et règlent par rétrocontrôle la libération de noradrenaline. La stimulation des récepteurs  *$\alpha_2$ -présynaptiques* inhibe la libération ultérieure de noradrenaline. Au contraire, leur blocage a pour conséquence une libération incontrôlée de noradrenaline. Ceci est visible dans les synapses du muscle cardiaque où sont présents des récepteurs adrénergiques P1 : tachycardie et arythmie.

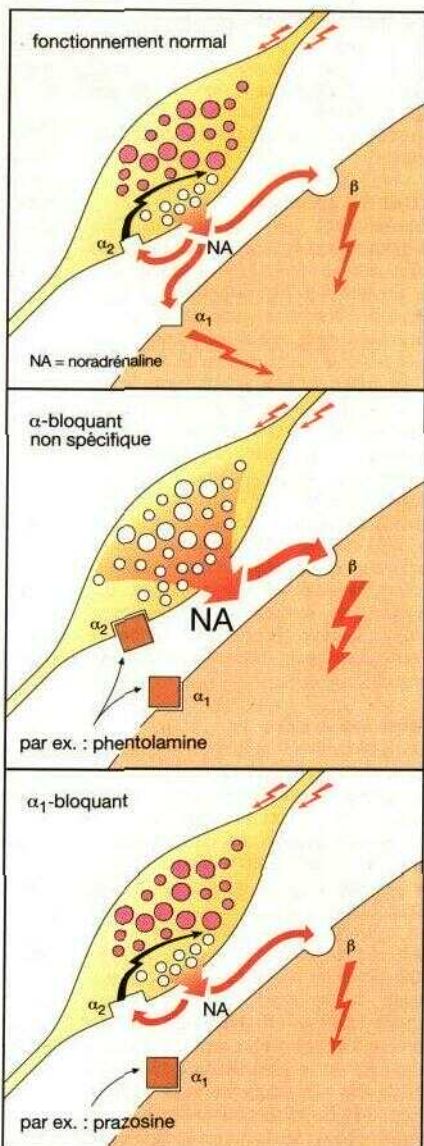
**$\alpha_1$ -Sympatholytiques sélectifs (cii-bloquants**, par ex. prazosine ou des composés à action plus durable, térazosine et doxazosine). Ces composés ne provoquent pas d'inhibition de la libération de noradrenaline.

Les  *$\alpha_1$ -bloquants* seront employés chez les hypertendus (p. 306). Comme ils rendent impossible une contraction des vaisseaux dans l'organisme, le sang peut s'accumuler dans les jambes au moment du passage à la station debout (mauvaise régulation orthostatique, p. 308).

Dans le cas d'une *hyperplasie bénigne de la prostate*, les cii-bloquants (par ex. térazosine, alfuzosine) peuvent être utilisés pour diminuer le tonus des muscles lisses dans la région de la prostate et favoriser la miction (p. 250).



A. Hyperémie réactionnelle après traitement par un  $\alpha$ -sympathomimétique



B. Récepteurs pré- et post-synaptiques et  $\alpha$ -sympatholytiques

### P-Sympatholytiques (P-bloquants)

Les P-sympatholytiques sont des antagonistes de l'adrénaline et de la noradrénaline au niveau des récepteurs  $\beta$ , ils ne possèdent aucune affinité pour les récepteurs  $\alpha$ .

#### Effets thérapeutiques.

En bloquant les récepteurs  $\beta_1$ , les P-bloquants mettent le cœur à l'abri des effets d'une stimulation sympathique sur la consommation d'oxygène, (p. 302). Dans ces conditions, une augmentation du travail cardiaque n'est pratiquement plus possible (cœur en activité modérée). Cette propriété sera utilisée dans le cas d'une angine de poitrine, pour empêcher une surcharge cardiaque, qui pourrait provoquer une crise (*prophylaxie de l'angine de poitrine*, p. 304). Les (3-bloquants servent aussi à diminuer la fréquence cardiaque (tachycardie sinusale, p. 134) et diminuent une pression artérielle trop élevée. Le mécanisme de leur action hypertensive est complexe. Les P-bloquants seront utilisés localement pour diminuer la pression interne de l'œil (*glaucome*) ; ils diminuent la sécrétion de l'humeur.

#### Effets indésirables.

Les P-bloquants sont très souvent utilisés et en général bien supportés, si l'on tient compte de leurs contre-indications. Il existe un risque lors du traitement par les P-bloquants dans les conditions où l'organisme a besoin de l'activation permanente des récepteurs pour le bon fonctionnement d'un organe.

*Insuffisance cardiaque.* En cas de faiblesse du muscle cardiaque, le cœur peut dépendre d'une stimulation permanente du système sympathique pour fournir un débit suffisant. Une augmentation du débit cardiaque sera obtenue lors d'une activation sympathique, grâce à une élévation de la fréquence et de la force d'éjection. En présence de P-bloquants, la stimulation sympathique est supprimée, le volume d'éjection et la fréquence décroissent : une insuffisance cardiaque latente se révèle, une insuffisance cardiaque déjà manifeste s'aggrave (A).

D'un autre côté, des études cliniques ont montré que dans des conditions données les P-bloquants peuvent également agir en cas d'insuffisance cardiaque.

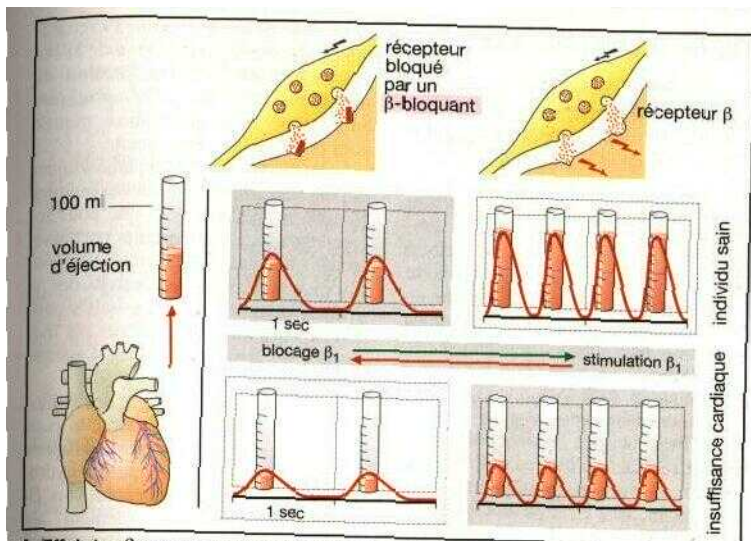
*Bradycardie, bloc AV :* la disparition de la stimulation sympathique peut déclencher une diminution trop importante de la fréquence cardiaque ainsi que des perturbations de la transmission de l'excitation entre les oreillettes et les ventricules.

*Asthme bronchique :* une activité élevée du système sympathique empêche le déclenchement d'un broncho-spasme chez des patients ayant une tendance au rétrécissement spasmodique des bronches (asthme, bronchite du fumeur). Dans ces conditions, on aboutit à un essoufflement par blocage des récepteurs  $\beta_2$  (B).

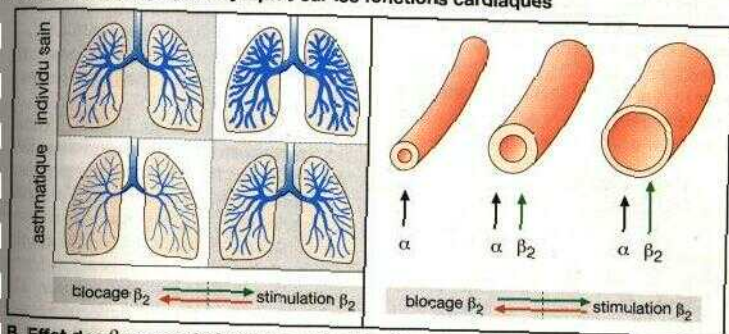
*Hypoglycémie en cas de diabète sucré :* lorsque survient une hypoglycémie chez un patient diabétique sous traitement par l'insuline ou un antidiabétique oral, l'adrénaline sera libérée et déclenchera par stimulation des récepteurs  $\beta_2$  dans le foie une augmentation de la libération de glucose. Les P-bloquants suppriment aussi bien la contre régulation que les signes annonciateurs d'une hypoglycémie dus à la libération d'adrénaline (par ex. les battements de cœur) : danger d'un coma hypoglycémique.

*Altérations circulatoires :* sous l'action du blocage des récepteurs  $\beta_2$ , les effets vasodilatateurs de l'adrénaline médiés par ces récepteurs disparaissent tandis que l'effet vasoconstricteur lié à une stimulation  $\alpha$  demeure intact : \ circulation périphérique :  *pieds et mains froids.*

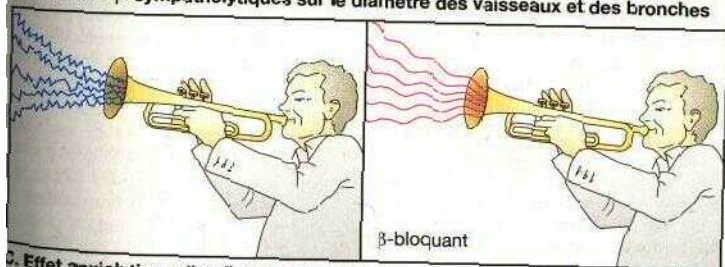
Les P-bloquants ont une action « **anxiolytique** », qui peut reposer sur l'atténuation des signes caractéristiques d'une libération d'adrénaline d'origine psychologique (battements de cœur, tremblements), signes qui de leur côté peuvent renforcer l'angoisse et le « trac ». L'attention n'est pas diminuée par les P-bloquants et c'est pourquoi ils sont utilisés occasionnellement par des orateurs ou des musiciens lors de grandes représentations (C). Le trac n'est cependant pas une maladie réclamant un traitement médicamenteux, i



### A. Effet des $\beta$ -sympatholytiques sur les fonctions cardiaques



### B. Effet des $\beta$ -sympatholytiques sur le diamètre des vaisseaux et des bronches



### C. Effet anxiolytique d'un $\beta$ -sympatholytique

### Différences entre P-bloquants

Les p-sympatholytiques possèdent comme **structure chimique de base** commune la chaîne latérale des p-sympathomimétiques (comparez l'isoprénaline aux p-bloquants tels que propranolol, pmdolol et aténolol). La structure de base est en général reliée à un substituant aromatique par une liaison  $-\text{CH}_2-\text{O}-$ . L'atome de carbone qui porte le groupement hydroxyle, constitue un centre chiral. A part deux exceptions (penbutolol et timolol), tous les p-sympatholytiques se trouvent sous forme racémique (p. 62).

L'énantiomère lévogyre possède une affinité jusqu'à 100 fois plus élevée pour le récepteur P que le composé dextrogyre, et est donc pratiquement seul responsable de l'effet de blocage P. La chaîne latérale et le substituant sur l'azote sont importants en ce qui concerne l'affinité pour le récepteur tandis que le substituant aromatique est primordial pour définir si la substance montre encore une **activité sympathomimétique intrinsèque** et est aussi un agoniste / antagoniste partiel. Un agonisme (antagonisme) partiel se produit lorsqu'une substance présente une activité intrinsèque, mais si faible, que l'occupation de tous les récepteurs disponibles ne déclenche qu'une partie de l'effet obtenu en présence d'un agoniste complet. En présence d'un agoniste partiel, l'action d'un agoniste complet (par ex. l'isoprénaline) est inhibée car la liaison de l'agoniste complet est empêchée. De cette façon, les agonistes partiels agissent aussi comme antagonistes mais conservent cependant une certaine capacité de stimuler les récepteurs. On peut se demander si l'effet agoniste propre des p-bloquants présente un avantage thérapeutique.

Les p-bloquants qui sont des médicaments cationiques amphiphiles peuvent, en fonction de leur lipophilie, inhiber à concentration plus élevée le

canal sodique et par là même l'excitabilité du cœur et la propagation de la stimulation : **effet de stabilisation de membrane**. Aux doses thérapeutiques habituelles, la concentration requise pour cet effet n'est pas atteinte.

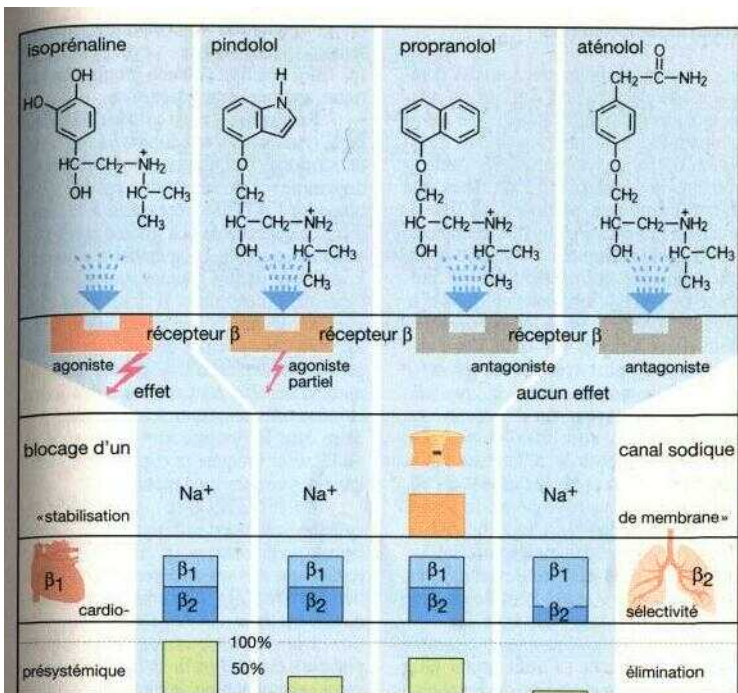
Il existe des p-sympatholytiques qui ont une affinité plus élevée pour les récepteurs  $\text{P}_1$  cardiaques que pour les récepteurs  $\beta_2$  : **p-bloquants cardiosélectifs** (métoprolol, acébutolol, aténolol, bisoprolol). La **cardiosélectivité** des p-sympatholytiques est telle qu'ils peuvent malgré tout être prescrits par mégarde à des patients souffrant d'asthme bronchique ou de diabète (p. 92).

La structure chimique des P-bloquants est également importante pour leurs **propriétés pharmacocinétiques**. A l'exception des composés hydrophiles (par exemple l'aténolol) les p-bloquants seront complètement absorbés au niveau intestinal. Ils subissent ensuite une **élimination présystémique** partielle mais importante (A).

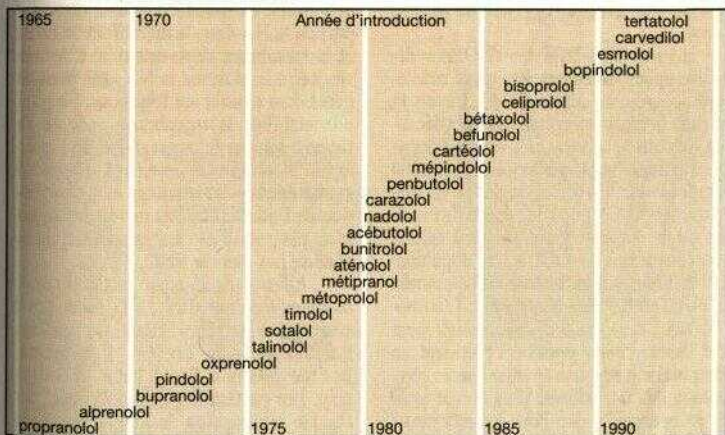
Toutes les possibilités de structure mentionnées n'ont qu'une faible importance thérapeutique.

La **multiplicité de l'offre** donne une impression encore plus curieuse (B). En 1965, avec le propranolol, le premier P-bloquant a été introduit dans l'arsenal thérapeutique ; 30 ans après, environ 26 P-bloquants de structure chimique différente sont commercialisés. Ce développement inquiétant est typique de celui d'un groupe de molécules, qui jouent un rôle thérapeutique important et dont la structure active est unique. Par des modifications de la molécule, on peut certes produire des substances chimiques nouvelles (brevetables) mais aucun médicament ayant une action différente. En plus, certaines de ces substances qui ne sont plus protégées par un brevet, sont vendues par des fabricants différents sous des appellations commerciales distinctes. (A lui seul, le propranolol a été vendu en 1996 par 13 fabricants sous 11 noms différents.)





### A. Différents β-sympatholytiques



### B. Augmentation exponentielle du nombre de β-sympatholytiques disponibles sur le marché



### Antisymphathotoniques

Les antisymphathotoniques sont des composés qui diminuent l'activité du système nerveux sympathique « le tonus sympathique ». Ils provoquent une diminution de la pression artérielle (indication hypertension, p 306), bien que leur utilisation en pratique soit très limitée du fait d'une mauvaise tolérance.

La **clonidine** est un agoniste  $\alpha_2$ , qui à cause de sa lipophilie élevée (présence de deux substituants chlore sur le noyau phénol) traverse la barrière hémato-encéphalique. La stimulation des récepteurs  $\alpha_2$ -post-synaptiques inhibe le centre vasomoteur dans la médulla oblongata de sorte qu'il accepte ou mette en place une pression sanguine plus faible. À côté de cela, l'activation des récepteurs  $\alpha_2$ -présynaptiques (p 82, p 90) périphériques empêche la libération de noradrénaline (NA). À côté de son utilisation principale comme antihypertenseur elle peut également servir pour atténuer les symptômes de manque en cas de dépendance aux opioïdes.

*Effets secondaires* : fatigue, sécheresse de la bouche, l'arrêt brutal d'un traitement par la clonidine déclenche un effet rebond : élévation de la pression artérielle à un niveau supérieur au niveau initial.

**L'a-méthyl-DOPA** (DOPA = dihydroxyphenylalanine) sera capté activement, comme un acide aminé à travers la barrière hémato-encéphalique, sera décarboxylé dans le cerveau en a-méthyl dopamine et finalement hydroxylé en a-méthyl noradrénaline. La décarboxylation de l'a-méthyl-DOPA occupe une partie de l'activité de la décarboxylase, de sorte que la transformation de DOPA en dopamine sera inhibée et que finalement la quantité de NA formée sera plus faible. L'a-méthyl-NA, *faux neurotransmetteur*, peut être stocké, mais possède cependant en comparaison des neurotransmetteurs physiologiques une affinité plus élevée pour les récepteurs  $\alpha_2$  que pour les récepteurs  $\alpha_1$ , et de ce fait déclenche un effet analogue à celui de la clonidine.

*Effets secondaires* : fatigue, **perte**

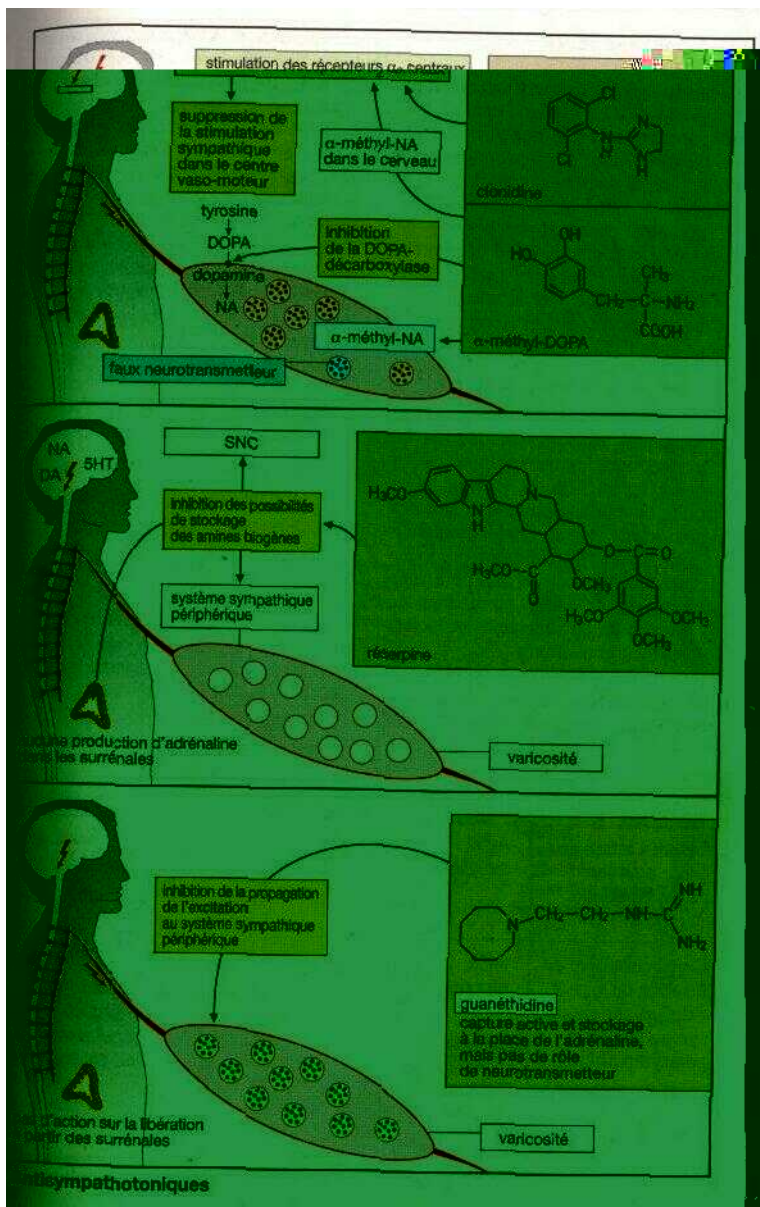
de la régulation orthostatique, syndrome parkinsonien extrapyramidal (p 186), réaction cutanée, trouble hépatique, anémie hémolytique.

**Réserpine** : c'est un alcaloïde végétal (rauwolfid), qui inhibe la capacité de stockage des amines biogènes (NA, dopamine = DA, sérotonine = 5 HT), en bloquant l'ATPase nécessaire à la capture. La quantité de NA libérée après stimulation décroît. La quantité d'adrénaline libérée par les glandes surrénales est également plus faible. À doses plus élevées, on aboutit à une dégradation irréversible des vésicules de stockage (sympathectomie pharmacologique) dont le renouvellement peut réclamer des jours et même des semaines. La **réserpine** pénètre dans le système nerveux central et va là aussi bloquer la capacité de stockage des amines biogènes.

*Effets secondaires* : perturbation du système moteur extrapyramidal avec signes parkinsoniens (p 186), sédation, repliement sur soi et dépression (inhibition du stockage des amines biogènes dans le système nerveux central), congestion de la muqueuse nasale (rhume réserpique), diminution de la libido, impuissance, augmentation de l'appétit.

**Guanéthidine** : elle possède une affinité élevée pour le système de transport de la NA dans la membrane axonale et la membrane des vésicules. Elle sera stockée à la place de la NA sans pouvoir cependant assurer ses fonctions. En plus, elle stabilise la membrane axonale de façon à inhiber la propagation de l'excitation électrique à l'extrémité des nerfs sympathiques. Le stockage et la distribution de l'adrénaline des surrénales ne seront pas modifiés. La guanéthidine ne pénètre pas dans le SNC.

*Effets secondaires* : possibilités de montées tensionnelles à la suite d'une stimulation psychologique du patient, l'adrénaline sera libérée, l'augmentation de pression liée à cette libération peut être particulièrement marquée, car chaque interruption de longue durée du tonus sympathique entraîne une hypersensibilisation de l'organe cible aux catécholamines.



## Système nerveux parasympathique

**Conséquences d'une activation parasympathique.** Le système nerveux parasympathique régule des phénomènes en rapport avec l'absorption (prise de nourriture, digestion, absorption) ou le stockage de l'énergie. Ces événements se déroulent pendant la période de repos de l'organisme, et se contentent d'un faible volume respiratoire (bronches rétrécies) et d'une activité cardiaque modérée. Les sécrétions de salive et de l'intestin participent à la digestion de la nourriture, le transport du contenu intestinal est accéléré par suite d'une augmentation des mouvements péristaltiques et d'une diminution de tonus des muscles du sphincter. Pour favoriser la miction, la tension de la paroi de la vessie augmente et le tonus du sphincter diminue. Une stimulation des fibres parasympathiques provoque un rétrécissement de la pupille et une courbure du cristallin permettant de voir avec plus de précision les objets proches (accommodation).

### Structure du parasympathique.

Les corps cellulaires des fibres parasympathiques preganglionnaires sont

Localisation	Agoniste	Antagoniste	Type de récepteur
Cellules innervées par le neurone parasympathique de type 2	ACh, muscarine	Atropine	Récepteur muscarinique couplé à une protéine G
Corps cellulaire du neurone de type 2 dans les ganglions sympathiques et parasympathiques	ACh, nicotine	Triméthaphan	Type ganglionnaire Récepteur nicotinique, un canal ionique stimulé par un ligand
Plaques motrices, muscles striés	ACh, nicotine	d-tubocurarine	Type musculaire

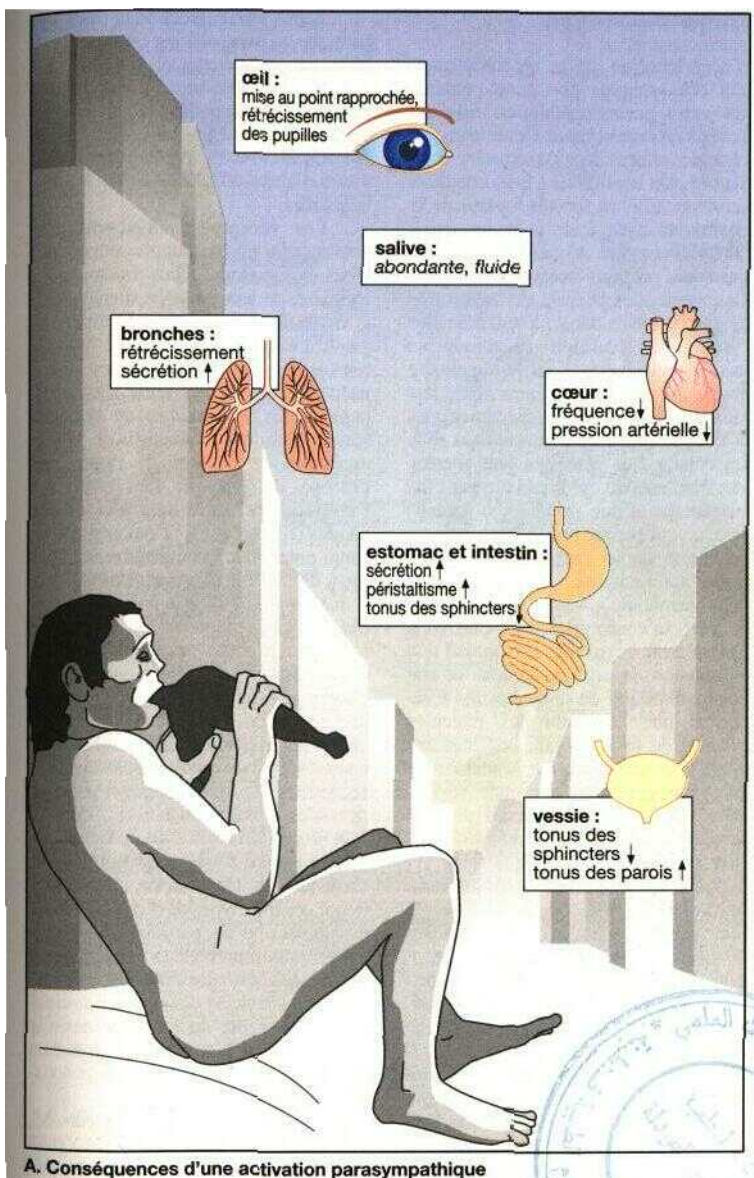
localisés dans le tronc cérébral et la région sacrée de la moelle. Les fibres émanant du tronc cérébral cheminent par le nerf crânien III, (nerf oculomoteur) et le ganglion cilié jusqu'aux yeux, par le nerf VII (nerf facial) et le ganglion ptérygopalatin jusqu'aux glandes lacrymales et aux glandes des fosses nasales, par le nerf IX (nerf glosso-pharyngien) et le ganglion sous-maxillaire jusqu'aux glandes salivaires et par le nerf X (nerf vague) jusqu'au thorax et aux organes abdominaux, Environ 75 % de toutes les fibres parasympathiques sont contenues dans le nerf vague. Les neurones du système parasympathique sacre innervent le côlon, le rectum, la vessie et l'extrémité inférieure de l'urètre ainsi que les organes génitaux externes.

### Neuromédiateur : acétylcholine.

L'acétylcholine (ACh) est la substance transmettrice au niveau des synapses post-ganglionnaires du parasympathique ainsi que des synapses ganglionnaires (du sympathique et du parasympathique) ou des plaques motrices (p. 180). Cependant, elle agit dans les synapses mentionnées ci-dessus sur des récepteurs distincts :

L'existence de récepteurs distincts dans les différentes synapses cholin-

giques permet une action pharmacologique spécifique.



A. Conséquences d'une activation parasympathique

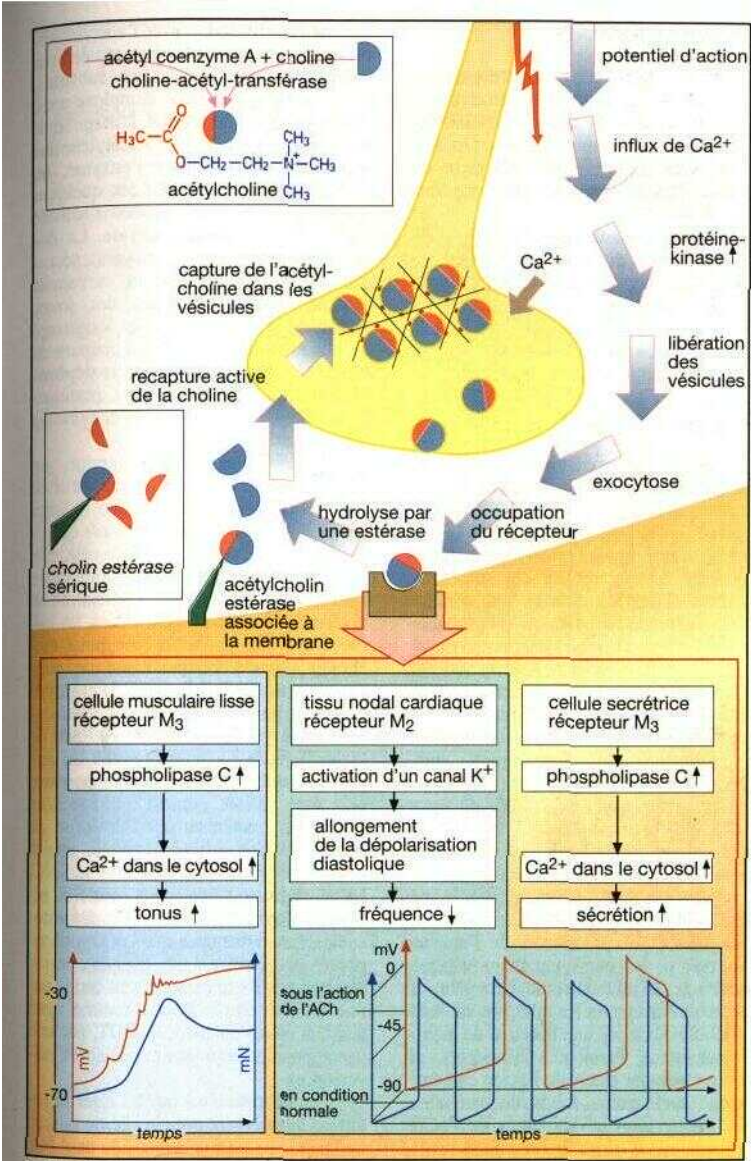
## Synapse cholinergique

**L'acétylcholine** est le neurotransmetteur des synapses post-ganglionnaires des nerfs parasympathiques. Elle est stockée à concentration élevée dans les vésicules situées dans l'axoplasme et en densité plus importante à la terminaison nerveuse. Elle est formée à partir de la **choline** et d'un acide acétique activé (**acétylcoenzyme A**) sous l'action de l'**enzyme choline-acétyl-transférase**. La choline, très polaire, est transportée de façon active dans l'axoplasme. Le système de transport spécifique se trouve exclusivement sur la membrane des neurones cholinergiques et les terminaisons nerveuses. Le mécanisme de la libération n'est pas connu dans tous ses détails. Les vésicules sont ancrées aux filaments du cytosquelette par l'intermédiaire d'une protéine, la synapsine, ce qui permet leur accumulation à proximité de la membrane présynaptique, mais empêche leur fusion avec cette membrane. Lors d'une stimulation du nerf, la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  dans l'axoplasme augmente provoquant une stimulation de protéine-kinases et une phosphorylation de la synapsine. Ceci permet une libération des vésicules proches de la membrane, de leur ancrage et leur fusion avec la membrane présynaptique. Lors de cette fusion, elles déversent leur contenu dans la fente synaptique. L'acétylcholine diffuse rapidement à travers la fente synaptique (la molécule d'acétylcholine a une taille un peu supérieure à 0,5 nm, la fente synaptique est large d'environ 30-40 nm). Sur la membrane post-synaptique qui est aussi la membrane du tissu cible, elle se fixe sur des **récepteurs**. Ces récepteurs peuvent aussi être stimulés par un alcaloïde la muscarine : il s'agit de **récepteurs muscariniques** (**récepteurs cholinergiques de type M**). Au contraire, l'action de l'acétylcholine sur les récepteurs de synapses ganglionnaires (p. 98) et de la plaque motrice est reproduite par la nicotine : **récepteurs nicotiniques de type N**.

Après libération dans la fente synaptique, l'acétylcholine sera hydrolysée très rapidement et inactivée par une enzyme spécifique **l'acétylcholinestérase**, présente dans la fente, et par des cholinestérases sériques moins spécifiques (butyryl-cholinestérase), en solution dans le sérum ou le liquide interstitiel.

Les **récepteurs muscariniques** peuvent être répartis en plusieurs sous-types en fonction de leur structure moléculaire, de leur mode de transduction et de l'affinité respective de divers ligands. Les récepteurs  $M_1$ ,  $M_2$  et  $M_3$  sont représentés ici. Les récepteurs  $M_1$  se trouvent dans les cellules nerveuses, par exemple les *ganglions*, où leur activation facilite la *transmission* d'une *excitation* du neurone de type 1 au neurone de type 2. Les effets de l'acétylcholine sur le cœur sont médiés par des récepteurs  $M_2$  : l'ouverture d'un canal potassique conduit à un allongement de la dépolarisation diastolique et à une *diminution de la fréquence cardiaque*. Les récepteurs  $M_3$  jouent un rôle dans le tonus des *muscles lisses*, par exemple de l'intestin et des bronches. Leur stimulation déclenche une activation de la phospholipase C, une dépolarisation de la membrane et une élévation du *tonus musculaire*. Les récepteurs  $M_3$  sont également présents dans des cellules endocrines, dont la fonction va être stimulée après activation là encore d'une phospholipase C. Dans le *tissu cérébral*, on met en évidence ces trois types de récepteurs muscariniques, où ils participent à l'activation de nombreuses fonctions : *excitabilité corticale, mémoire, apprentissage, traitement des signaux douloureux et contrôle de l'activité* dans le *tronc cérébral*. Ces activités cependant ne peuvent pas être attribuées à un sous-type de récepteur unique.

Une activation des récepteurs  $M_1$  dans l'*endothélium vasculaire* peut aboutir à la libération de monoxyde d'azote ( $\text{NO}$ ) et provoquer de façon indirecte une *vasodilatation* (p. 120).



A. Acétylcholine : libération, actions, inactivation



## Parasympathomimétiques

L'acétylcholine (ACh) elle-même ne peut être utilisée en thérapeutique en raison de sa rapide hydrolyse et de son inactivation rapides par l'acétylcholinestérase (AChE), son action peut être imitée de façon directe ou indirecte par les parasympathomimétiques.

**Parasympathomimétiques directs.** L'ester de choline *carbachol* stimule le récepteur muscarinique (parasympathomimétique direct), mais n'est cependant pas dégradé par l'acétylcholinestérase. Le carbachol peut donc être actif en administration locale sur l'œil (glaucome) ou en administration systémique (atonie intestinale ou vésicale).

La *pilocarpine*, un alcaloïde (de *Pilocarpus jaborandis*) et *Yarécoline* (de *Areca catechu*, la noix de Bétel) agissent comme des parasympathomimétiques directs ; ils exercent également par la présence d'une amine tertiaire une action centrale. L'effet central des substances muscariniques consiste en une stimulation légère et vivifiante, qui est probablement l'effet recherché par ceux qui mastiquent la noix de Bétel en Asie du Sud-Est. Cependant, seule la pilocarpine a une utilisation thérapeutique et uniquement en application locale, dans le glaucome.

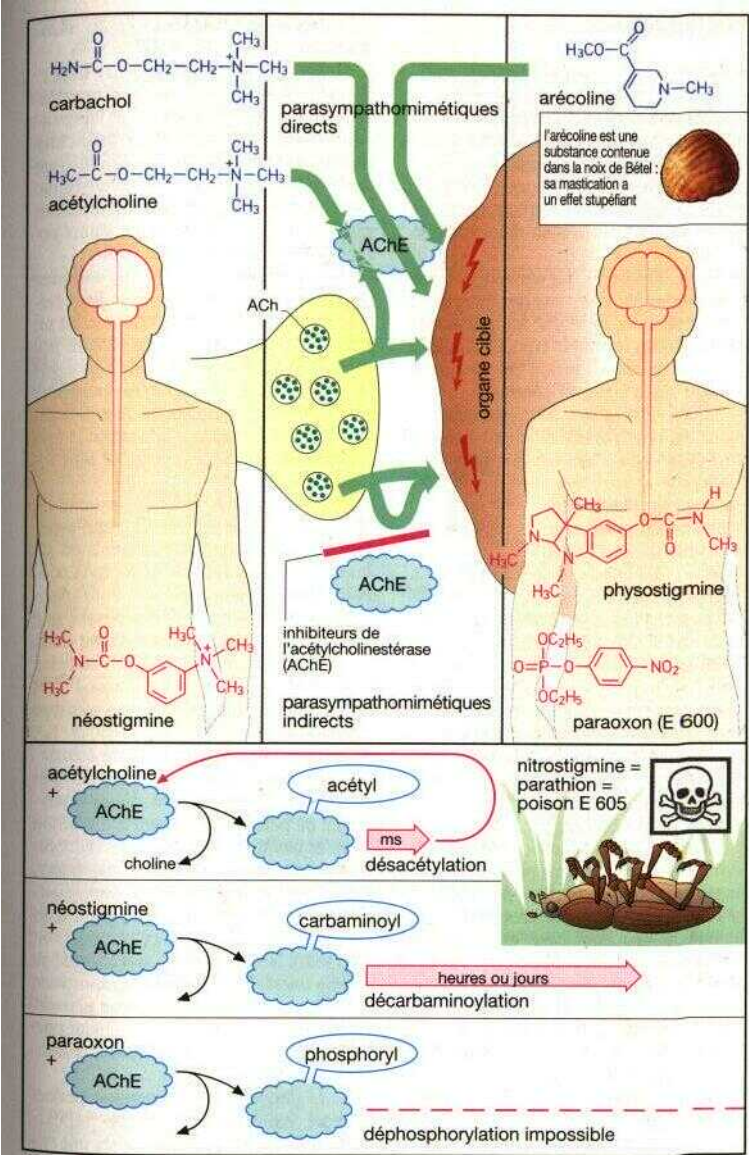
**Parasympathomimétiques indirects.** L'acétylcholinestérase (AChE), enzyme locale, peut être inhibée de façon sélective. La conséquence de cette inhibition est une élévation de la concentration d'acétylcholine au niveau des récepteurs dans les synapses cholinergiques, le médiateur endogène est donc disponible plus longtemps. Les inhibiteurs de l'enzyme sont ainsi des parasympathomimétiques indirects. L'inhibition de l'enzyme est sensible dans toutes les synapses où l'acétylcholine remplit une fonction de neurotransmetteur. Parmi ces inhibiteurs, on trouve soit des esters de l'acide carbamiinique (**carbamates**, tels *siphysostigmine*, la *néostigmine*) ou les esters de l'acide phosphorique (**organophosphates** tels le *paraldehyde* = E 600 dérivé de la *nitrosthigmine* = E 605).

Les substances appartenant à ces deux groupes de drogues réagissent

comme l'acétylcholine avec l'acétylcholinestérase. Elles peuvent être captées par l'enzyme comme des faux substrats, L'ester sous forme d'un complexe avec l'enzyme sera alors attaqué. L'étape limitante dans l'hydrolyse de l'acétylcholine est la **désacétylation** de l'enzyme, un événement qui ne réclame que quelques millisecondes ce qui permet l'activité élevée de l'acétylcholinestérase. La **carbaminoylation** de l'enzyme, nécessaire après hydrolyse d'un carbamate requiert des heures voire des jours. L'enzyme reste inactive aussi longtemps qu'elle est carbaminoylée. La coupure du résidu phosphate, c'est-à-dire la **déphosphorylation** de l'enzyme est pratiquement impossible, dans ce cas l'enzyme est bloquée irréversiblement.

**Application.** La néostigmine, un carbamate quaternaire, sera utilisée comme parasympathomimétique indirect dans le cas d'une *atonie intestinale ou vésicale post-opératoire*. À côté de cela, elle sera également employée pour compenser l'insuffisance relative en acétylcholine au niveau de la plaque motrice dans les cas de myasthénie grave ou bien pour raccourcir l'action myorelaxante de substances non dépolarisantes (p. 182) (levée de la curarisation avant l'arrêt d'une anesthésie). La pyridostigmine sera utilisée de la même façon. La physostigmine, un carbamate tertiaire pénétrant dans le cerveau, peut être utilisée comme antidote lors d'un *empoisonnement par l'atropine ou des substances voisines*, car elle atteint aussi l'acétylcholinestérase dans le SNC. La néostigmine a une action locale au niveau de l'œil pour le *traitement des glaucomes*. Les carbamates et les organophosphorés peuvent aussi être utilisés comme insecticides. Ils se caractérisent certes par une toxicité élevée pour l'homme mais aussi, si on les compare au DDT, par une décomposition chimique rapide après pulvérisation.

La *tacrine* n'est pas un ester et interfère uniquement avec le site de liaison de la choline sur l'enzyme. Elle peut être utilisée au cours de la maladie d'Alzheimer dans l'espoir d'atténuer les symptômes de démence.



A. Parasympathomimétiques directs et indirects

## Parasympatholytiques

La stimulation du **parasympathique** provoque au niveau de la synapse entre un neurone de type 2 et les cellules de l'organe cible, une libération d'acétylcholine dont les effets sont représentés sur la figure ci-contre (flèches bleues). Certaines de ces actions **parasympathomimétiques** seront utilisées sur le plan thérapeutique (p.102).

Les substances qui agissent comme des antagonistes au niveau des récepteurs muscariniques s'appellent des **parasympatholytiques** (exemple type, l'**atropine**, un alcaloïde, dont l'action est soulignée en rouge sur la figure ci-contre).

Leur utilisation thérapeutique est rendue difficile par une mauvaise spécificité d'organe. Pour obtenir un effet précis, il faut :

- une application locale
- choisir des substances les plus aptes à traverser la membrane
- utiliser des produits spécifiques d'un sous-type de récepteur.

Les parasympatholytiques peuvent être utilisés sur le plan thérapeutique :

### 1. Inhibition des sécrétions glandulaires :

*Inhibition des sécrétions bronchiques.* La **prémédication** par l'atropine avant une anesthésie par inhalation freine une possible hypersécrétion de mucus bronchique, qui ne pourrait pas être expectoré au cours de l'anesthésie.

*Blocage des sécrétions acides de l'estomac* avec la pirenzépine. La stimulation des sécrétions acides de l'estomac par l'ACh est médiée par un sous-type de récepteurs muscariniques, les récepteurs M<sub>1</sub> (p. 164). La pirenzépine présente une affinité supérieure pour les récepteurs M<sub>1</sub>, que pour les autres récepteurs muscariniques (p. 100). Les cellules pariétales qui produisent les sécrétions acides possèdent essentiellement des récepteurs M<sub>1</sub>. Les récepteurs M<sub>1</sub> ont été mis en évidence en dehors de la paroi de l'estomac et en particulier dans le cerveau. Cependant la pirenzépine n'y exerce aucune action car elle n'est pas suffisamment lipophile pour traverser la barrière hémato-encéphalique. Elle sera utilisée pour le traitement

des ulcères de l'estomac et du duodénum (p.164).

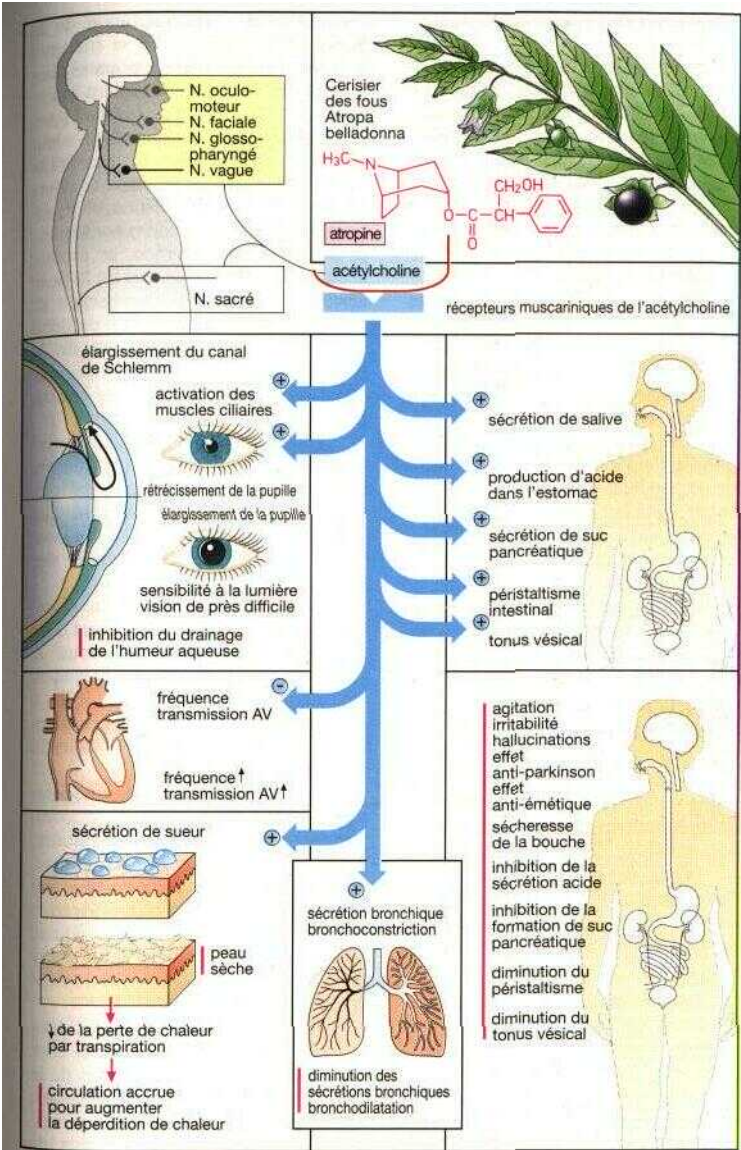
**2. Relaxation de la musculature lisse :** *Bronchodilatation* dans le cas d'une élévation de résistance des voies respiratoires (asthme bronchique, **bronchite chronique obstructive**) en utilisant l'ipratropium, un parasympatholytique. En inhalation cet ammonium quaternaire n'affecte pratiquement par les autres organes car son absorption est faible.

Spasmolyse dans le cas de **coliques néphrétiques** ou **biliaires** avec la N-butylscopolamine (p. 126). Comme c'est un ammonium quaternaire, il ne pénètre pas dans le SNC, et doit être administré par voie parentérale. La N-butylscopolamine a une action spasmolytique particulièrement marquée, parce qu'elle peut à la fois bloquer les ganglions et relâcher directement les muscles.

*Diminution du tonus des muscles de l'iris* et élargissement de la pupille par l'utilisation locale d'homatropine ou de tropicamide (**mydriase**), de façon à pouvoir examiner le fond de l'œil. Pour effectuer un diagnostic, il n'y a besoin que d'une dilatation relativement brève de la pupille. Par comparaison avec l'atropine (dont l'effet peut durer des jours), l'effet des substances citées plus haut s'estompe rapidement.

**3. Accélération de l'activité du cœur :** L'ipratropium sera utilisé pour augmenter la *fréquence cardiaque* en cas de bradycardie ou pour élever le *seuil d'excitation* dans le cas d'un bloc auriculo-ventriculaire. En tant qu'ammonium quaternaire, cette substance ne pénètre pas dans le cerveau, ce qui diminue le danger d'une altération du système nerveux central (voir plus loin). Il est également mal absorbé au niveau intestinal (coefficient d'absorption < 30 %) ; pour obtenir un niveau plasmatique suffisant, il doit être nettement plus dosé que pour l'administration parentérale.

L'administration d'atropine permet d'éviter un **arrêt cardiaque** réflexe, comme il peut s'en produire après une stimulation du nerf vague par exemple lors de l'induction d'une anesthésie, d'un lavage d'estomac ou d'un examen endoscopique.



A. Effets d'une stimulation ou d'une inhibition du système parasympathique

#### 4. Sédation du système nerveux central :

La scopolamine (éventuellement sous forme d'un emplâtre transcutané) est utilisée dans la *prophylaxie d'une kinétose* (mal des transports, **mal de mer**, p. 324). La scopolamine ( $pK_a = 7,2$ ) traverse la barrière hémato-encéphalique plus vite que l'atropine ( $pK_a = 9$ ), car une fraction plus importante de la molécule reste sous forme non chargée, capable de traverser la membrane.

*Sédation dans les états agités* avec la scopolamine qui, au contraire de l'atropine, a une action sédatrice dont on peut tirer parti avantageusement en l'administrant comme prémédication d'une anesthésie.

*Atténuation des symptômes de la maladie de Parkinson*, qui est liée à une prépondérance relative de l'acétylcholine dans le corps strié, en utilisant par exemple la benztropine (p. 186). Les anticholinergiques utilisés comme agents antiparkinsoniens traversent aisément la barrière hémato-encéphalique. Pour une même action centrale, les effets périphériques sont moins marqués que dans le cas de l'atropine.

#### Contre-indications à l'usage des parasympatholytiques

*Glaucome* : en effet, le relâchement des muscles des sphincters de la pupille bloque l'écoulement de l'humeur aqueuse et augmente la pression intra-oculaire.

*Problèmes de miction* dans le cas d'un adénome prostatique, car le relâchement des muscles de la vessie, réglé par le parasympathique, aggrave les difficultés.

**Empoisonnement par l'atropine.** Les parasympatholytiques se caractérisent par une fenêtre thérapeutique importante. Les rares cas d'empoisonnement par l'atropine, susceptibles de mettre la vie en danger, sont reconnaissables par les effets périphériques ou centraux suivants :

*Effets périphériques* : **tachycardie, sécheresse de la bouche** ; élévation de la température du corps (**hyper-**

**thermie**) due à une inhibition de la transpiration. L'excitation se transmet également aux glandes sudoripares cholinergiques, bien qu'elles soient innervées par le système sympathique. L'inhibition de la sécrétion de la sueur enlève à l'organisme la possibilité d'éliminer la chaleur produite au cours des réactions du métabolisme, en vaporisant la sueur (chaleur de vaporisation p. 200). En compensation, se produit une dilatation des vaisseaux de la peau destinée à favoriser le dégagement de chaleur par une augmentation du débit sanguin cutané, **rougissement de la peau**. La conséquence d'un blocage du péristaltisme intestinal est une **constipation**.

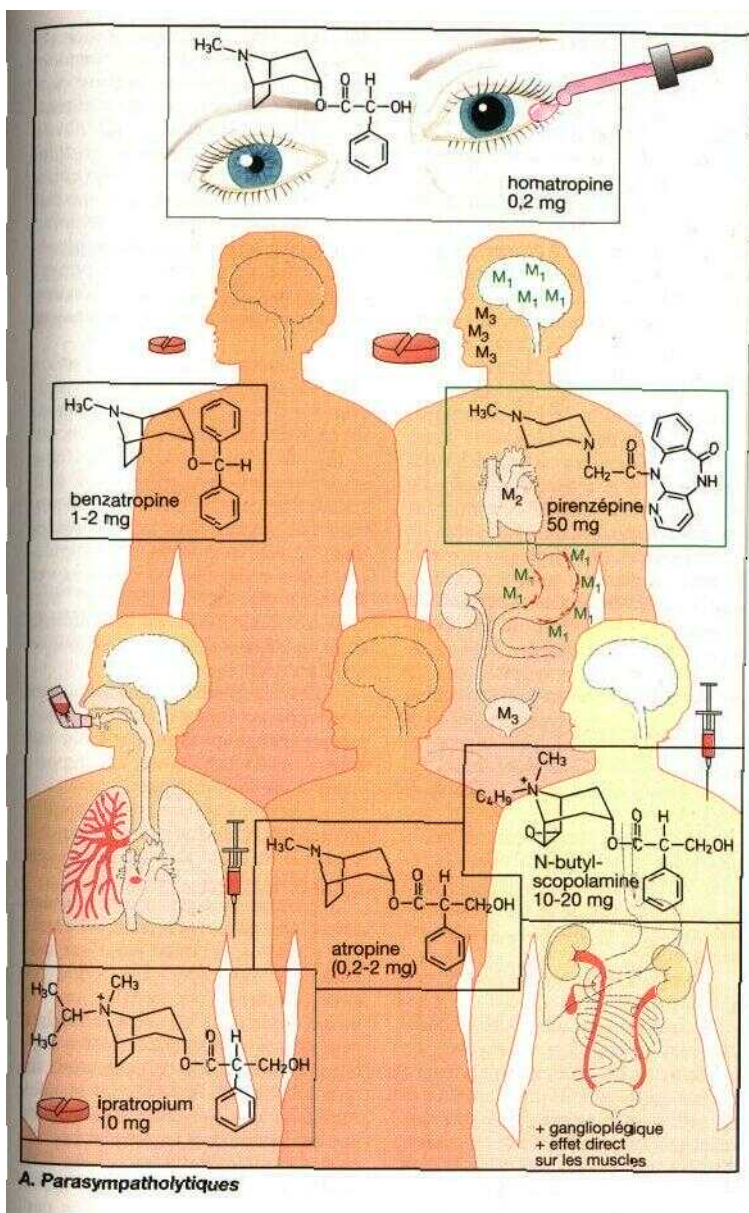
*Effets centraux* : agitation motrice qui peut s'amplifier jusqu'à la folie furieuse, altérations psychiques, **hallucinations** et **état de confusion** (en Allemagne, le nom de la plante dont provient l'atropine est le **cerisier des fous**).

Les vieillards sont particulièrement sensibles aux effets centraux d'un empoisonnement. Rappelons-nous le grand nombre de substances possédant des effets secondaires atropiniques : antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques, antihistaminiques, anti-arythmiques, anti-parkinsoniens.

Le traitement d'un **empoisonnement grave par l'atropine** comporte, à côté des mesures symptomatiques générales (lavage d'estomac, diminution de la température par des bains froids) l'administration d'un parasympathomimétique indirect (physostigmine, p. 102) qui passe dans le SNC contrairement à la néostigmine.

Les empoisonnements par l'atropine peuvent survenir par exemple chez des enfants ayant avalé les baies de la belladone (cerisier des fous) ou bien lors d'une absorption excessive d'antidépresseurs tricycliques (tentative de suicide).







## Transmission ganglionnaire

Un nerf végétatif efférent, qu'il soit sympathique ou parasympathique, se compose en principe de deux neurones disposés l'un à la suite de l'autre. Le point de contact (synapse) entre le neurone 1 et le neurone 2 est situé dans un **ganglion**, c'est pourquoi on parlera pour les neurones 1 et 2 de neurone pré- ou post-ganglionnaire. L'excitation électrique (potentiel d'action) du premier neurone entraîne la libération d'acétylcholine (ACh) dans le ganglion. L'acétylcholine stimule des récepteurs présents, sur la membrane du neurone 2, dans la région synaptique. La stimulation de ces récepteurs ouvre les canaux ioniques non spécifiques présents dans le récepteur (p. 64), de telle sorte que le potentiel de membrane décroît. Si une quantité suffisante de ces récepteurs est stimulée en même temps, on atteint un seuil de potentiel auquel se déclenche une dépolarisation rapide, qui provoque ensuite un potentiel d'action se propageant le long du neurone 2. En temps normal, tous les potentiels d'action qui parviennent au neurone pré-ganglionnaire ne génèrent pas un potentiel d'action qui se propage de nouveau dans le neurone 2. La synapse ganglionnaire a une fonction de filtre (A).

Au niveau des récepteurs de la membrane neuronale situés dans la région de la synapse ganglionnaire l'effet de l'acétylcholine peut être également déclenché par la nicotine : **récepteurs nicotiniques**.

**Actions de la nicotine au niveau ganglionnaire.** Si la nicotine est introduite dans l'organisme en faible quantité, elle stimule les récepteurs ganglionnaires. On obtient une dépolarisation partielle mais pas la génération de potentiels d'action. A ce moment, cependant, il suffit d'une libération d'acétylcholine plus faible que dans une circonstance normale pour déclencher la propagation d'un potentiel d'action. La nicotine à *faible concentration* stimule la transmission ganglionnaire,

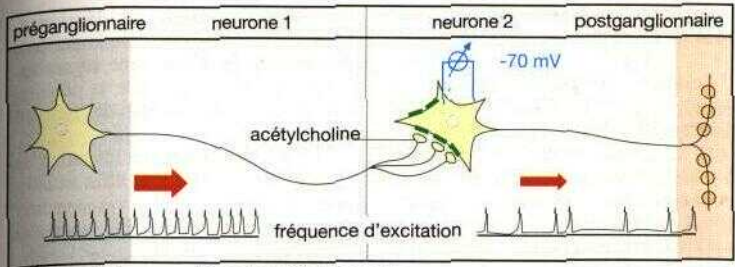
elle change la capacité de filtration du ganglion, la fréquence des potentiels d'action du deuxième neurone se rapproche de celle observée dans le neurone 1 (B). *A concentration plus élevée* la nicotine agit en bloquant le ganglion. La stimulation simultanée d'une quantité plus élevée de récepteurs nicotiniques entraîne une dépolarisation membranaire si prononcée qu'un potentiel d'action ne peut plus se produire, même quand se produit une libération intensive et coordonnée d'acétylcholine (C).

La nicotine imite en effet l'action de l'ACh au niveau des récepteurs mais avec elle il n'est pas possible d'obtenir les changements fréquents de concentration de l'agoniste dans la fente synaptique qui sont nécessaires à la stimulation ganglionnaire. La concentration de nicotine dans la fente synaptique ne peut augmenter aussi rapidement que celle d'acétylcholine après libération par les terminaisons nerveuses et la nicotine n'est pas éliminée aussi rapidement de la fente synaptique que l'acétylcholine.

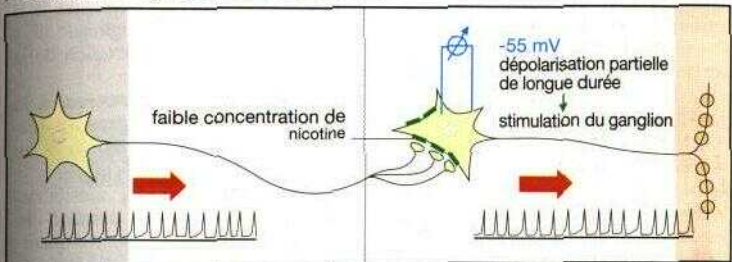
Les récepteurs ganglionnaires de l'ACh peuvent être bloqués par le *triméthaphan* (**ganglioplégique**) qui n'a aucune activité intrinsèque et se comporte comme un véritable antagoniste.

L'*hexaméthonium* est un ganglioplégique ayant un autre mode d'action : il bloque le canal ionique non spécifique du récepteur.

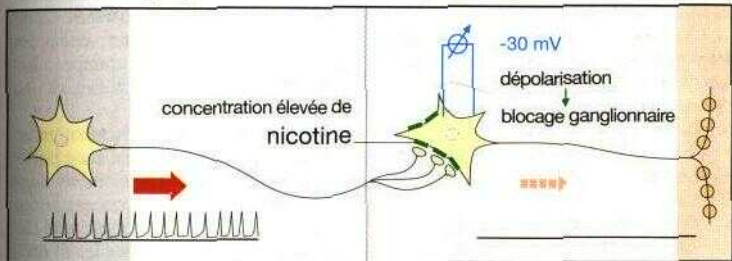
Certains neurones de type 1 aboutissent, sans avoir été relayés, à l'extrémité de la voie nerveuse jusqu'aux cellules des surrénales. En terme de développement, ces cellules ont la même origine que les corps cellulaires de neurones sympathiques post-synaptiques. La stimulation d'un neurone de type 1 entraîne aussi dans les glandes surrénales une libération d'acétylcholine qui induira dans les cellules une sécrétion d'adrénaline dans le sang (D) De faibles doses de nicotine qui induisent seulement une dépolarisation partielle, provoquent maigre tout une libération d'adrénaline (p. 110, p. 112).



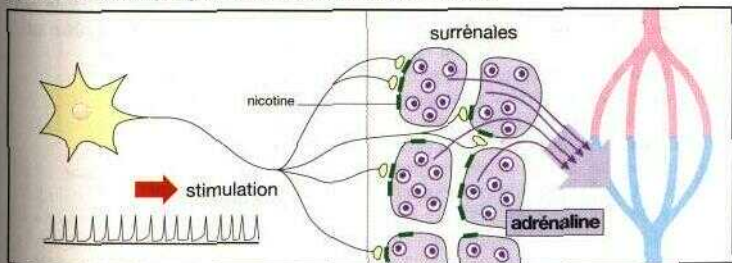
**A. Transmission ganglionnaire : état normal**



**B. Transmission ganglionnaire : stimulation des ganglions par la nicotine**



**C. Transmission ganglionnaire : blocage par la nicotine**



**D. Surrénales : libération d'adrénaline induite par la nicotine**

## Actions de la nicotine sur les fonctions de l'organisme

L'alcaloïde du tabac, la **nicotine**, est capable à faible concentration de déclencher via une stimulation des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine une dépolarisation partielle au niveau des ganglions : stimulation ganglionnaire (p. 108). La nicotine exerce une action de même type dans de nombreux territoires nerveux. Ces différentes actions sont examinées de plus près ci-dessous selon la structure concernée.

**Ganglions végétatifs.** La stimulation des ganglions touche aussi bien la partie sympathique que la partie parasympathique du système nerveux végétatif. L'activation du parasympathique est visible au niveau de *l'estomac par une augmentation des sécrétions* (interdiction de fumer en cas d'ulcère), et par une élévation de *l'activité de l'intestin* (« effet laxatif » de la première cigarette matinale ; défécation ; diarrhée chez les « débutants »).

La tendance à une diminution de *la fréquence cardiaque*, médiée par le parasympathique, sera contrebalancée par une stimulation simultanée du sympathique et des surrénales.

La stimulation des nerfs sympathiques entraîne par suite de la sécrétion de noradrénaline une *vaso-constriction*, la résistance périphérique augmente.

**Glandes surrénales.** La libération d'adrénaline a en premier lieu un effet sur la circulation : élévations de *la fréquence cardiaque* et de *la résistance périphérique*. D'un autre côté, on note également une action sur le métabolisme : par la dégradation du glycogène et la libération d'acides gras sont mis en place des substrats favorables à la production d'énergie. La sensation de faim est abolie. L'état métabolique répond par une activation de l'organisme à un « stress silencieux ».

**Barorécepteurs.** La dépolarisation partielle des barorécepteurs leur permet déjà de réagir à une augmentation relativement faible de la pression sanguine par une réduction de l'activité sympathique.

**Post-hypophyse.** La libération de vasopressine (ADH) a un effet antidiurétique (p. 162) ; l'effet vasoconstricteur est seulement sensible pour des concentrations d'hormone très élevées.

**Glomus carotidien.** La sensibilité de la réponse à une augmentation de la concentration de  $\text{CO}_2$  augmente et a pour conséquence une élévation de *la fréquence respiratoire*.

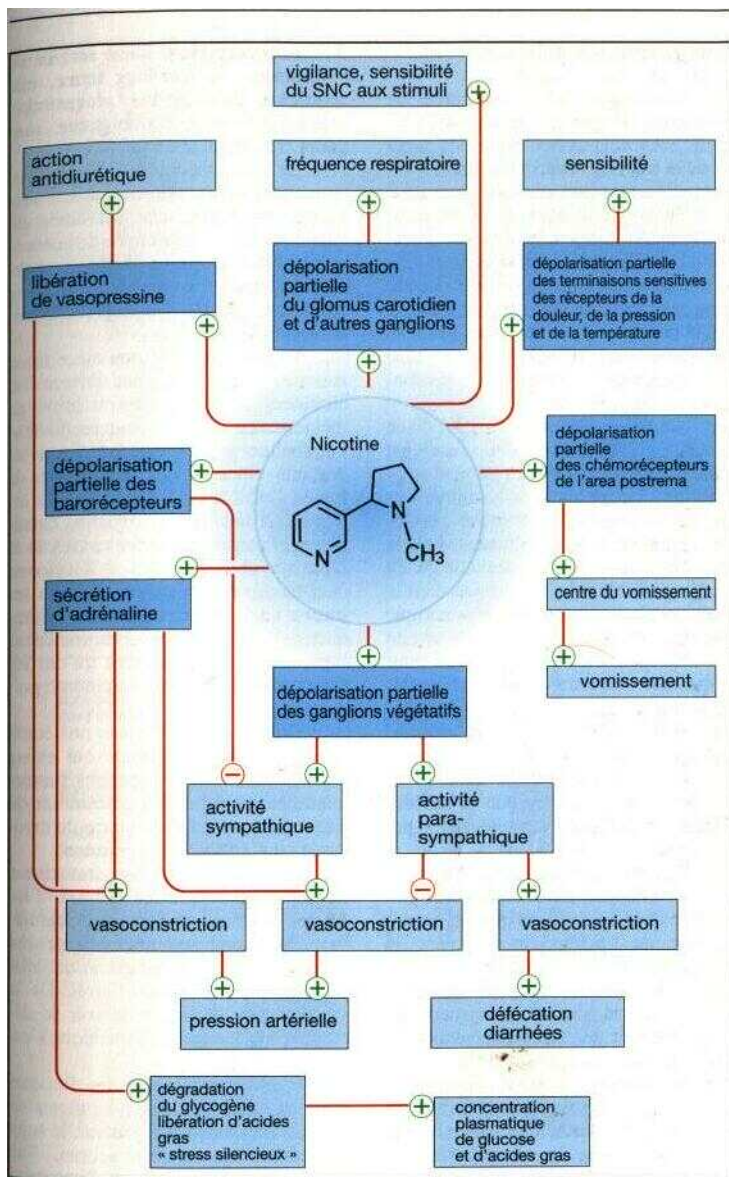
**Récepteurs à la pression, à la température ou à la douleur.** La sensibilité aux stimuli correspondants est accrue.

**Area postrema.** La sensibilisation des chémorécepteurs entraîne une *excitation des centres du vomissement*.

La nicotine peut aussi, à faible concentration, augmenter l'excitabilité au niveau des **plaques motrices**. Cette action peut se manifester chez les grands fumeurs par des crampes, par exemple des muscles du mollet, et une raideur musculaire.

L'action centrale de la nicotine ne peut pas être attribuée à une zone particulière du cerveau. La nicotine augmente la vigilance et la concentration. Cet effet peut être décrit comme une capacité accrue d'appréhender les événements extérieurs et de réagir.

En raison de la multiplicité de ses effets, la nicotine ne peut pas être utilisée à des fins thérapeutiques.



A. Effets de la nicotine dans l'organisme

## Conséquences du tabagisme

Les feuilles séchées et fermentées de *Nicotiana tabacum*, une plante de la famille des solanacées, sont désignées sous le nom de tabac. Le tabac est essentiellement fumé, plus rarement prisé ou chiqué. Au moment où le tabac se consume, se forment en quantité détectable, environ 4 000 substances, si bien que l'absorption par le fumeur dépend non seulement de la qualité du tabac et de la présence d'un filtre mais aussi de la vitesse avec laquelle il se consume (température du foyer) et de la profondeur de l'inhalation.

Le tabac contient de 0,2 à 5 % de nicotine. Dans la fumée du tabac sont également dispersées des particules de goudron. La nicotine est absorbée très rapidement dans les bronches et les poumons (environ 8 secondes après la première inhalation on peut mettre en évidence la présence de nicotine dans le cerveau). La concentration plasmatique de nicotine après une cigarette atteint un niveau d'environ 25-50 ng/ml pour lequel peuvent se produire les effets décrits p. 110. La concentration de nicotine dans le plasma décroît dès la fin de la cigarette par suite d'une distribution très rapide, l'élimination finale s'effectue avec une demi-vie d'environ 2 heures. La nicotine est dégradée par oxydation.

Il est vraisemblable que l'augmentation du **risque cardio-vasculaire** observée chez les fumeurs est une conséquence de l'action chronique de la nicotine : maladies coronaires (entre autre infarctus), altérations centrales (apoplexie) ou périphériques (membres inférieurs) de la circulation sanguine. Le rôle de la nicotine comme un des facteurs favorables au développement d'une athérosclérose est encore discuté. Elle augmente par le biais d'une libération d'adrénaline la concentration de glucose et d'acides gras libres, sans que ces substrats énergétiques soient immé-

diatement nécessaires à une activité de l'organisme. A plus long terme, elle augmente l'agréabilité plaquettaire abaisse l'activité fibrinolytique *san'*, guine et favorise la coagulation.

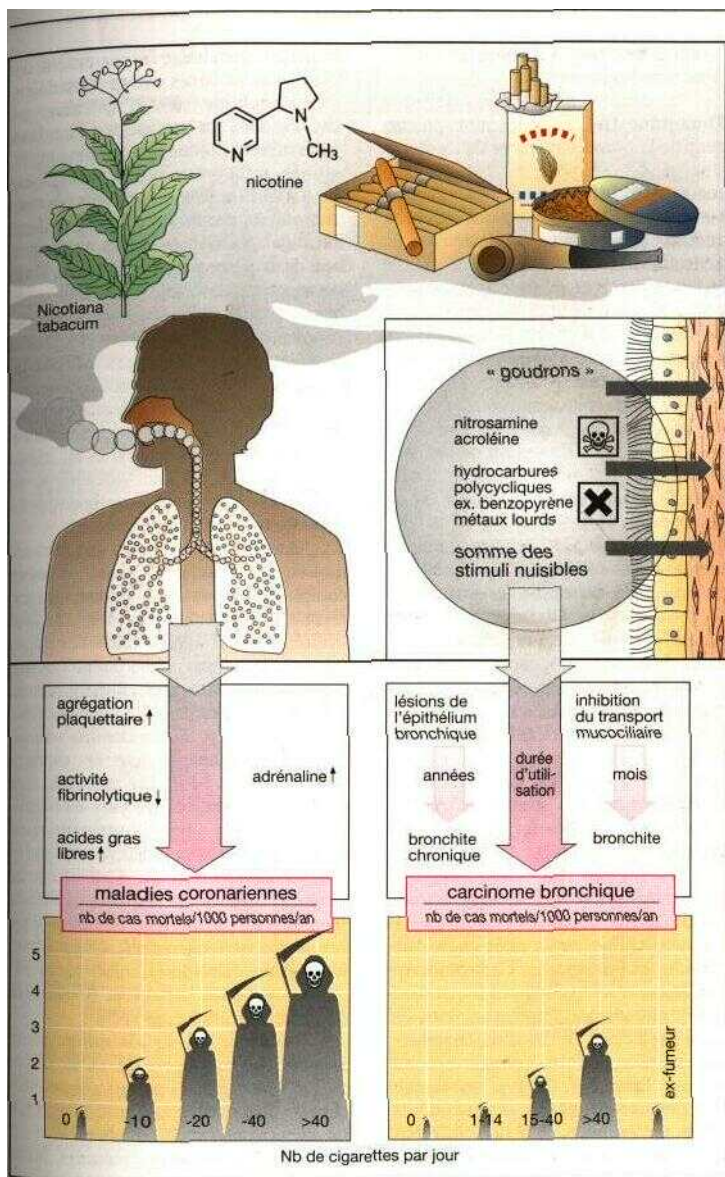
Ce n'est pas seulement la nicotine mais aussi l'ensemble des autres substances contenues dans la fumée du tabac qui sont responsables des conséquences de la tabagie. Parmi ces substances, quelques-unes possèdent de façon démontrable des propriétés **cancérigènes**.

Les particules de poussière inhalées avec la fumée du tabac doivent être éliminées du tractus respiratoire en même temps que le mucus recouvrant l'épithélium cilié. Cependant l'activité des cils vibratiles est inhibée par la fumée : le transport mucociliaire est atteint. Ceci favorise une infection bactérienne et constitue une des causes de la bronchite chronique, qui se développe chez les fumeurs réguliers (toux du fumeur). La lésion chronique de la muqueuse bronchique peut être une cause importante du risque accru qu'ont les fumeurs de déclarer un carcinome pulmonaire.

Des études statistiques ont établi la relation impressionnante qui existe entre le nombre des cigarettes fumées quotidiennement et l'augmentation du risque de mourir d'un infarctus du myocarde ou d'un cancer du poulmon.

D'un autre côté, les statistiques montrent aussi que les risques d'infarctus ou d'un autre accident cardio-vasculaire, tombent à un niveau proche de ceux des non-fumeurs dans un délai de cinq à dix ans après l'arrêt. De la même façon, le danger de voir se déclencher un carcinome bronchique s'estompe.

L'arrêt **brutal** chez les fumeurs n'est pas associé à des symptômes de sevrage importants. En général, le sujet se plaint d'une nervosité accrue, d'un manque de concentration et d'une prise de poids.



\* Conséquences du tabagisme



## Aminés biogènes - Actions et rôles pharmacologiques

**Dopamine (A).** La dopamine précurseur de la noradrénaline et de l'adrénaline (p. 82), est présente dans les neurones sympathiques et les glandes surrénales. Dans le système nerveux central, la dopamine joue un rôle de neurotransmetteur : elle module dans le striatum l'activité motrice extrapyramidale (p. 186), gouverne dans l'area postrema l'envie de vomir (p. 324), inhibe dans l'anté-hypophyse la libération de prolactine (p. 240).

Il existe plusieurs sous-types de récepteurs de la dopamine, couplés à une protéine G. D'un point de vue thérapeutique on distingue les récepteurs  $D_1$  (sous-types  $D_1$  et  $D_5$ ) et les récepteurs  $D_2$  (sous-types  $D_2$ ,  $D_3$  et  $D_4$ ). Les effets sur le SNC passent par la stimulation des récepteurs  $D_2$ . Après une perfusion de dopamine, la stimulation  $D_1$  provoque une dilatation des artères rénales et mésentérique (utile dans les états de choc). A concentration plus élevée on observe des effets cardiaques dus à une stimulation des récepteurs  $\beta_1$  puis une vasoconstriction par stimulation  $\alpha$ .

Ne pas confondre la dopamine et la dobutamine qui stimule les récepteurs  $\alpha$  et  $\beta$  mais *pas* les récepteurs dopaminergiques (p. 62).

*Analogues de la dopamine.* L'administration de L-DOPA, un précurseur de la dopamine, augmente la synthèse endogène de celle-ci (p. 186, maladie de Parkinson). La bromocriptine stimule les récepteurs  $D_2$  (indication : maladie de Parkinson, blocage de la prolactine en cas d'aménorrhée ; acromégalie, p. 240). Les effets secondaires classiques de ces substances sont des nausées et des vomissements. Les neuroleptiques (p. 234) et la méthoclopramide (p. 324) agissent comme des *antagonistes dopaminergiques*. La résépine, un antihypertenseur, et l'améthyl-DOPA (p. 96) bloquent également ces récepteurs. Ces molécules in-

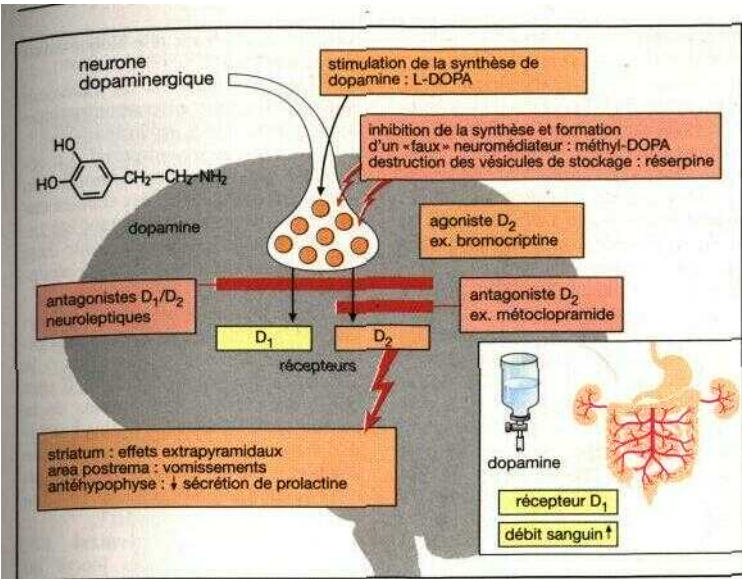
hibitrices entraînent fréquemment des altérations motrices extrapyramidales.

**Histamine (B).** L'histamine est stockée dans les mastocytes circulants ou tissulaires et joue un rôle dans les réactions inflammatoires et allergiques (p. 320). Elle provoque bronchoconstriction, augmentation du péristaltisme intestinal, vasodilatation et augmentation de la perméabilité capillaire. Dans la muqueuse gastrique, elle peut être libérée à partir de cellules proches des cellules entérochromaffines et stimuler la sécrétion acide. Dans le SNC, l'histamine joue également un rôle de neurotransmetteur. Il existe deux types de récepteurs importants sur le plan thérapeutique, les récepteurs  $H_1$  et  $H_2$  impliqués dans les actions vasculaires de l'histamine et couplés à une protéine G. n existe aussi des récepteurs  $H_3$ .

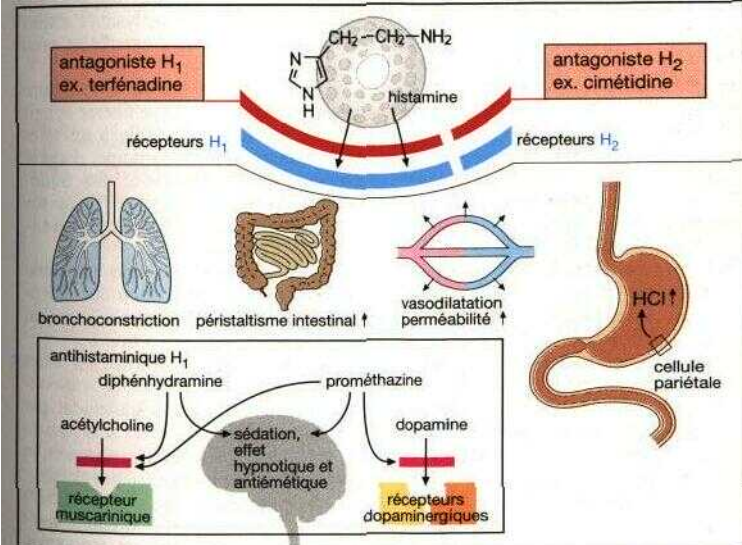
*Antagonistes.* Les *antihistaminiques  $H_1$*  bloquent aussi d'autres récepteurs (récepteurs muscariniques, récepteurs dopaminergiques) et sont utilisés comme agents anti-allergiques (par ex. bamipime, chlorphénoxamine, démastil, phéniramine, dimétindène) ; comme antiémétique (méclozine, dimenhydrat, p. 324) ; comme somnifère sans ordonnance (par ex. diphenhydramine, p. 220). La prométhazine constitue l'intermédiaire vers les neuroleptiques du type phénothiazine (p. 234). Principaux effets secondaires : fatigue (diminution de l'attention au volant !), effets de type atropinique (constipation, sécheresse de la bouche). Les *antihistaminiques  $H_2$*  (cimétidine, famotidine, ranitidine) inhibent la sécrétion acide de l'estomac (traitement de l'ulcère peptique, p. 166).

*Inhibiteurs de la libération d'histamine.* Le cromoglycate et le nédocromil stabilisent les mastocytes et bloquent la libération d'histamine (p. 320). Ils seront appliqués localement.

Quelques anti- $H_1$  peuvent aussi bloquer la libération d'histamine par les mastocytes : l'oxatomide et le kétotifène seront utilisés par voie systémique.



### A. Effets de la dopamine et leur régulation pharmacologique



### B. Effets de l'histamine et leur régulation pharmacologique

## Sérotonine

### Sérotonine (5-hydroxy-tryptamine, 5HT).

**Origine.** La 5HT est synthétisée à partir du L-tryptophane dans les cellules entérochromaffines de l'épithélium intestinal. La sérotonine est également formée et joue un rôle dans les cellules nerveuses du plexus mésentérique et du système nerveux central. Les plaquettes sanguines ne sont pas capables de synthétiser la sérotonine, mais elles peuvent la capter et la stocker.

**Récepteurs de la sérotonine.** On peut distinguer plusieurs sous-types de récepteurs, selon leurs propriétés biochimiques et pharmacologiques. Les plus importants sur le plan pharmacothérapeutique sont les récepteurs 5HT<sub>1</sub> et 5HT<sub>2</sub> ainsi que les sous-types 5HT<sub>3</sub> et 5HT<sub>4</sub> dans certains cas. La plupart de ces types de récepteurs sont couplés à une protéine G. Le sous-type 5HT<sub>3</sub> contient un canal ionique non sélectif (p. 64, canal ionique activé par un ligand).

**Effets de la sérotonine. Système cardiovasculaire.** Les effets de la sérotonine sur le système cardiovasculaire sont complexes car elle peut déclencher des effets différents voire opposés en agissant via des récepteurs distincts en des sites différents. Elle exerce par exemple un effet vasoconstricteur direct via les récepteurs 5HT<sub>1</sub>, sur les cellules musculaires lisses. Elle peut également indirectement et de plusieurs façons dilater les vaisseaux et diminuer la pression artérielle. Elle peut par l'intermédiaire des récepteurs 5HT<sub>1A</sub> bloquer les neurones sympathiques périphériques ou ceux du tronc cérébral et faire diminuer le tonus sympathique. Dans l'endothélium vasculaire et via les récepteurs 5HT<sub>1</sub>, elle stimule la libération de médiateurs vasodilatateurs (EDRP, p. 120 ; prostacycline, p. 148). La sérotonine libérée par les plaquettes participe à la formation du thrombus, à l'hémostase et à l'apparition d'une hypertension gravidique.

La **kétansérine** est un antihypertenseur qui agit comme antagoniste des récepteurs 5HT<sub>2</sub>. On peut cependant se demander si son action hypertensive est

due à ce blocage, car elle bloque aussi les récepteurs *a*.

Le **sumatriptan** est un traitement de la migraine, qui agit comme **agoniste** des récepteurs 5HT<sub>1D</sub> (p. 316).

**Tractus gastro-intestinal.** La sérotonine provenant des neurones du plexus mésentérique ou des cellules entérochromaffines agit sur la motilité intestinale et les sécrétions de fluide dans l'intestin par l'intermédiaire des récepteurs 5HT<sub>4</sub>.

Le **cisapride** est un produit qui stimule la motilité de l'estomac, de l'intestin grêle et du gros intestin. On le nomme aussi agent **procinétique**. Il sera utilisé dans les cas d'altérations de la motilité gastro-intestinale (reflux gastro-œsophagien par ex.). Son mécanisme d'action n'est pas complètement établi mais passe vraisemblablement par une stimulation des récepteurs 5HT<sub>4</sub>.

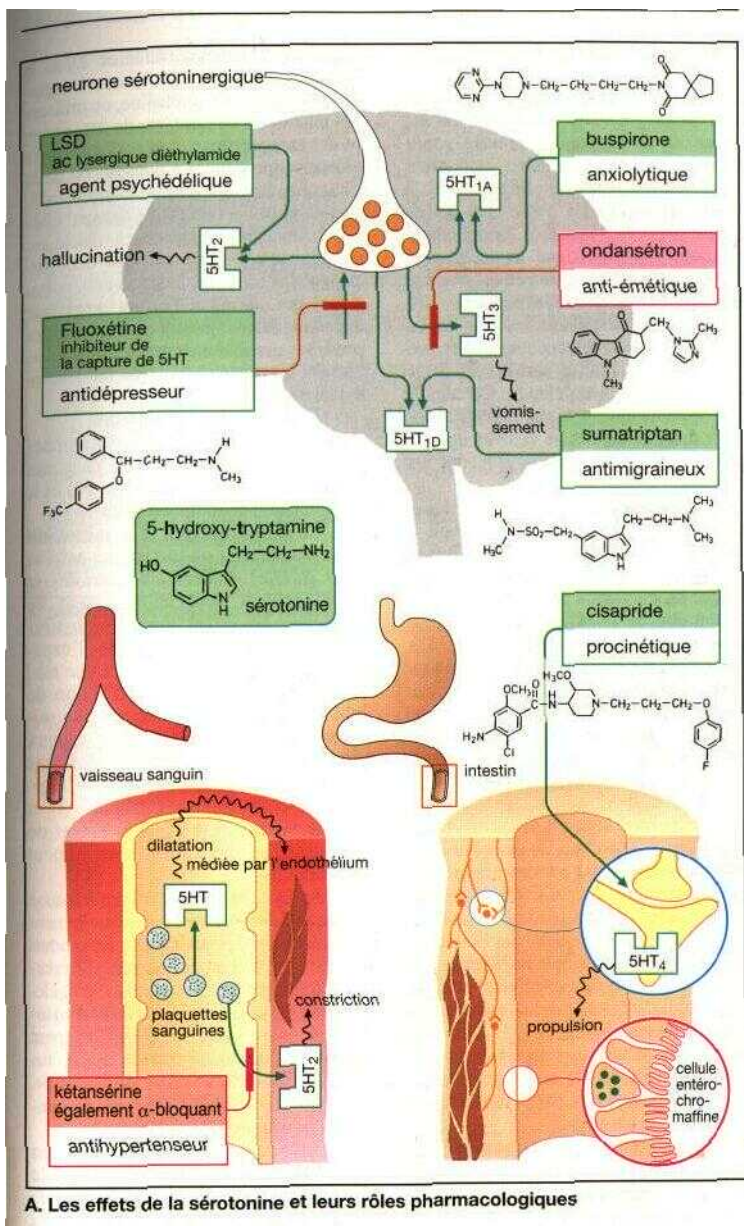
**Système nerveux central.** Les neurones sérotoninergiques jouent un rôle dans plusieurs fonctions du système nerveux central, comme on peut le mettre en évidence en analysant l'action de plusieurs substances interférant avec la sérotonine.

La **fluoxétine** inhibe la recapture neuronale de la sérotonine libérée et agit comme antidépresseur. Elle a un effet excitant assez fort et participe, dans le groupe des antidépresseurs, aux traitements de deuxième intention. Un de ses effets annexes est également une diminution de l'appétit.

La **buspiron** est une molécule anxiolytique ; la stimulation des récepteurs 5HT<sub>1A</sub> centraux semble jouer un rôle important dans son action.

L'**ondansétron** présente un effet marqué contre les nausées et vomissements accompagnant un traitement par les cytostatiques. C'est un antagoniste du récepteur 5HT<sub>3</sub>. Le tropisetron et le granisetron ont une action équivalente.

Les agents psychédéliques (LSD) et psychomnésiques (par exemple *mescaline*, *psilocybine*) peuvent provoquer un changement du niveau de conscience, des hallucinations et des manifestations d'angoisse, probablement sous l'influence des récepteurs 5HT.



A. Les effets de la sérotonine et leurs rôles pharmacologiques

## Vasodilatateurs : vue d'ensemble

La taille des vaisseaux régule la distribution du sang dans la circulation. Le diamètre du lit vasculaire veineux conditionne l'apport sanguin au cœur, c'est-à-dire le volume d'éjection et le débit cardiaque. La taille des artères conditionne la résistance périphérique. Résistance périphérique et débit cardiaque sont deux paramètres cruciaux pour la pression artérielle (p. 308).

Les Vasodilatateurs les plus importants sur le plan thérapeutique sont présentés en A ; l'ordre correspond à peu près à la fréquence d'emploi. Certains de ces produits exercent une activité différente dans les territoires veineux ou artériels de la circulation (largeur des colonnes).

**Utilisations possibles.** *Vasodilatateurs des territoires artériels* : diminution de la pression en cas d'hypertension (p. 306), réduction du travail cardiaque dans l'angine de poitrine (p. 304), diminution de la résistance à l'éjection dans l'insuffisance cardiaque (p. 132). *Vasodilatateurs des territoires veineux* : diminution de l'apport de sang au cœur dans l'angine de poitrine (p. 304) ou l'insuffisance cardiaque (p. 132). L'utilisation thérapeutique réelle sera donnée pour chacun des groupes de substances.

### Mise en œuvre d'une contre-régulation lors d'une chute de pression artérielle provoquée par les Vasodilatateurs (B).

L'activation du système sympathique produit dans l'organisme une augmentation de la pression artérielle par l'intermédiaire d'une augmentation de la fréquence cardiaque (tachycardie réflexe) ou du débit cardiaque. Les patients remarquent «les battements du cœur». L'activation du système *rénine-angiotensine-aldostérone* (RAA) aboutit à une augmentation du volume sanguin et par là également à celle du débit cardiaque.

Les phénomènes de contre-régulation peuvent être inhibés pharmacologiquement (p-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, diurétiques).

**Mécanismes d'action.** Le tonus des muscles lisses vasculaires peut être di-

minué de différentes manières. Dans le cas de signaux stimulants comme l'angiotensine II ou la noradrénaline, on utilisera des inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou des antagonistes  $\alpha$ . Les analogues de la prostacycline comme l'iloprost, ou de la prostaglandine E<sub>1</sub> comme l'alprostadil reproduisent l'action de médiateurs vasodilatateurs. Les antagonistes calciques, qui bloquent l'influx calcique dépolarisant, et les activateurs des canaux potassiques qui stimulent l'efflux potassique hyperpolarisant agissent au niveau des protéines-canal. Les nitrates organiques libérant du monxyde d'azote influencent le métabolisme cellulaire.

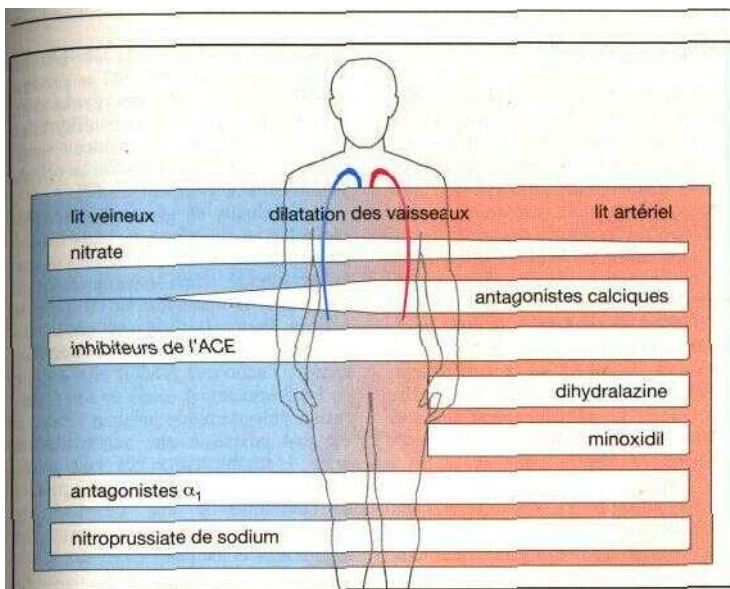
### Différents Vasodilatateurs.

Seront évoqués par la suite, les nitrates (p. 120), les antagonistes calciques (p. 122), les antagonistes  $\alpha_1$  (p. 90) et le nitroprussiate de sodium (p. 120).

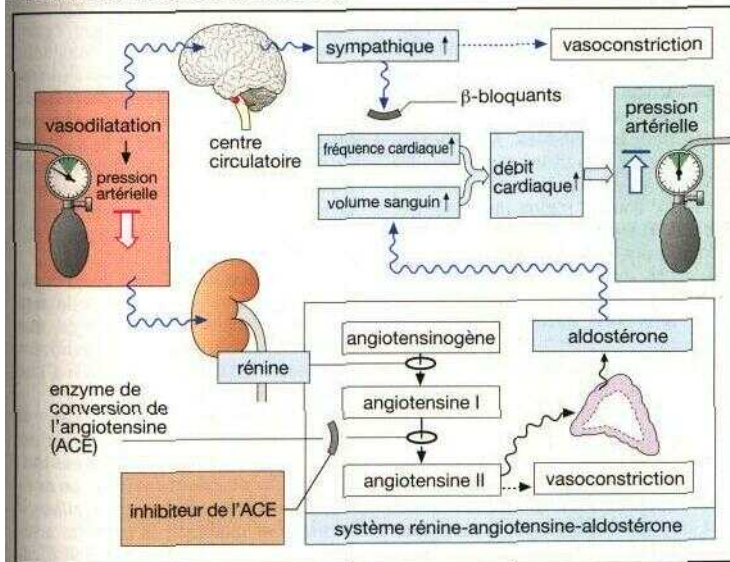
**La dihydralazine et le minoxidil** (plus exactement un métabolite associé à un sulfate) dilatent les artérioles et seront utilisés pour le traitement de l'hypertension. Etant donné les possibilités de contre-régulation de l'organisme ils ne conviennent pas à une monothérapie. Le mécanisme d'action de la dihydralazine est mal connu, le minoxidil stimule l'ouverture de canaux potassiques. Les principaux effets secondaires sont pour l'hydralazine l'apparition d'un lupus érythémateux et pour le minoxidil le développement de la pilosité. En application locale, il peut aider les chauves.

Après administration intraveineuse de **diazoxide** on obtient essentiellement une dilatation des artérioles ; ce produit peut être utilisé lors de poussées d'hypertension. Par voie orale, on observe également une inhibition de la sécrétion d'insuline, de sorte que le diazoxide peut également être utilisé dans le cas de tumeurs du pancréas sécrétant de l'insuline. Ces deux effets sont médiés par une activation de canaux potassiques.

Parmi les Vasodilatateurs, on compte également une méthylxanthine, la théophylline (p. 320), un inhibiteur de phosphodiesterase, l'amrinone (p. 132), la prostacycline (p. 148) et les dérivés de l'acide nicotinique (p. 154).



#### A. Médicaments dilatant les vaisseaux



- i B. Mise en œuvre d'une contre-régulation lors d'une chute de tension artérielle provoquée par les Vasodilatateurs



## Nitrates organiques

Différents esters de l'acide nitrique ( $\text{HNO}_3$ ) avec des polyalcools agissent en relaxant les muscles lisses, ce sont par exemple le trinitrate de glycéril ou le dinitrate d'isosorbide. *Leur effet est plus marqué dans le lit vasculaire veineux que dans les territoires artériels.*

On utilise sur le plan thérapeutique les conséquences de ces effets vasculaires au niveau du cœur. La diminution de l'apport de sang veineux et de la résistance artérielle soulage le cœur (diminution de la pré et de la post-charge, p. 304). De ce fait, le bilan en oxygène s'améliore. Le rétrécissement spasmodique des principales artères coronaires (spasme coronaire) est bloqué.

**Indication.** Principalement l'*angine de poitrine* (p. 302), plus rarement une forme sévère d'insuffisance cardiaque chronique ou aiguë. L'administration régulière de doses élevées aboutissant à des niveaux sanguins constants diminue l'efficacité du traitement par suite d'une accoutumance de l'organisme : augmentation de la tolérance. La « *tolérance au nitrate* » peut être évitée si on ménage chaque jour une période sans nitrate par exemple la nuit.

**Effets indésirables.** Au début du traitement se manifestent souvent des maux de têtes dus à la dilatation des vaisseaux dans la région du crâne. Cet effet s'estompe également par suite d'une accoutumance malgré la mise en place d'un intervalle sans nitrate. Pour des doses plus élevées surviennent des chutes de tension, tachycardie réflexe et collapsus.

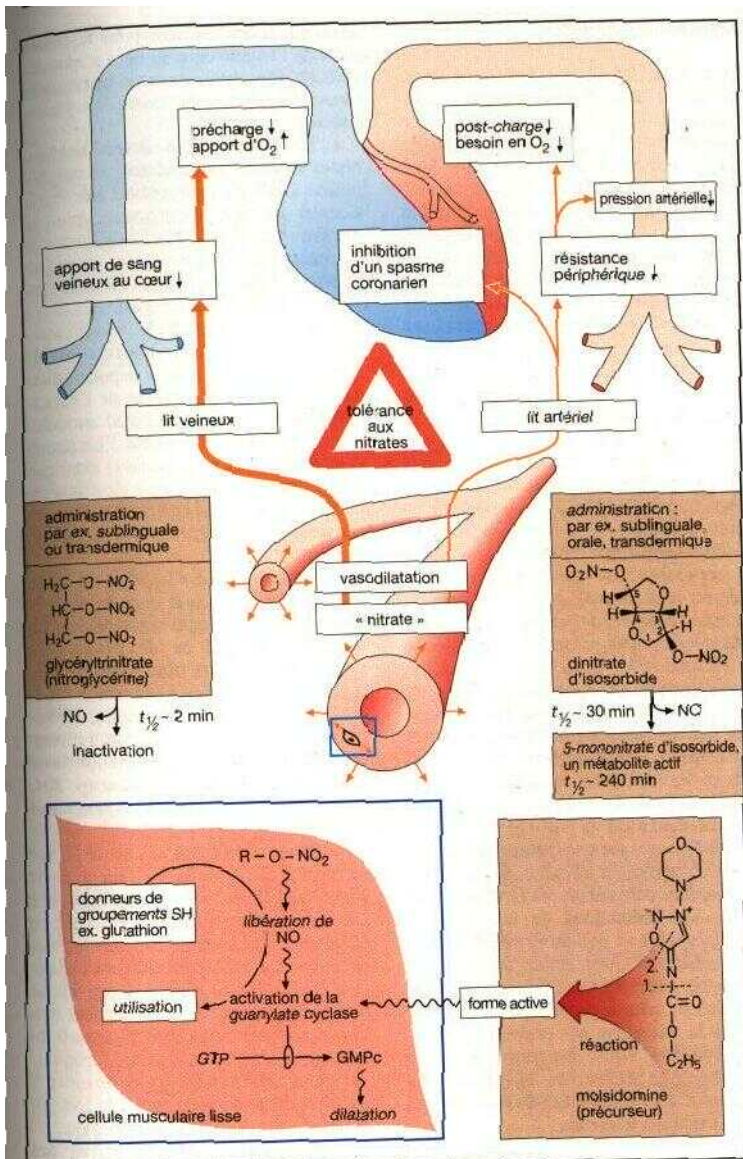
**Mécanisme d'action.** La diminution du tonus des cellules musculaires lisses vasculaires dépend d'une activation de la guanylate cyclase et d'une augmentation de la concentration de GMP cyclique. Cette activation est due à la libération de monoxyde d'azote. NO peut être produit comme un médiateur physiologique par les cellules endothéliales et influencer les cellules musculaires lisses voisines (*endothelium derived relaxing factor*, EDRF). Les nitrates emprunteraient ainsi une voie

déjà établie ce qui explique leur activité élevée. La libération de NO se produit dans les muscles lisses vasculaires avec utilisation de groupements sulphydriles (SH) ; la « *tolérance aux nitrates* » serait due à un appauvrissement de la cellule en donneurs de groupements SH.

**Trinitrate de glycéril (nitroglycérine).** Il se caractérise par une capacité élevée à traverser les membranes et une faible stabilité ; c'est le médicament de choix pour le traitement de l'angine de poitrine. Pour cela, il est placé sur la muqueuse buccale (comprimé sécable spray) ; l'action se produit en l'espace de 1 à 2 minutes. A cause de son élimination présystémique presque totale, il est mal adapté à une administration orale. L'administration par voie transdermique (sous forme de timbre) permet de contourner le foie. Le **dinitrate d'isosorbide** traverse facilement les membranes et est plus stable que la nitroglycérine. Il sera converti en partie en 5-mononitrate d'isosorbide dont l'action est plus faible mais aussi plus longue. Le dinitrate d'isosorbide peut être également administré par voie sublinguale, mais sa forme principale d'administration est la forme orale dont le but est une action de plus longue durée. Compte tenu de sa polarité élevée et de sa faible vitesse d'absorption le **mononitrate d'isosorbide** ne permet pas une administration sublinguale. Par voie orale, il sera bien absorbé et ne subira pas d'élimination présystémique.

**Molsidomine.** Elle est inactive par elle-même. Après prise orale, elle sera transformée dans l'organisme en une substance active. Dans ces conditions, on a moins à craindre l'apparition d'une « *tolérance aux nitrates* ».

**Nitroprussiate de sodium.** Il contient un groupement NO mais n'est pas un ester. Il relaxe de la même manière les lits vasculaires veineux ou artériels. Il peut être utilisé *sous surveillance étroite* pour maintenir la pression artérielle à une valeur constante et contrôlée. Le thiosulfate de sodium peut servir à inactiver les groupements cyanures libérés par le nitroprussiate (p. 300).



A. Vasodilatateurs : nitrates

## Antagonistes calciques

Lors d'une stimulation électrique de la membrane des cellules du muscle cardiaque ou bien des cellules de muscle lisse se produisent différents flux ioniques et entre autres un influx de calcium. Sont considérées comme des antagonistes calciques les substances qui inhibent l'influx de calcium et seulement faiblement les autres flux ioniques comme par exemple l'influx de  $\text{Na}^+$  ou l'efflux de  $\text{K}^+$ . On les appelle aussi *bloqueurs des canaux calciques* ou *inhibiteurs de l'influx calcique*. Les antagonistes calciques utilisés sur le plan thérapeutique peuvent être divisés en deux groupes selon leur action sur le cœur et les vaisseaux.

**I. Les dérivés des dihydropyridines.** Les dihydropyridines, par exemple la nifédipine, sont des substances hydrophobes, non chargées. Elles produisent en particulier une *relaxation* des muscles lisses vasculaires du *lit artériel*. Aux concentrations thérapeutiques, ne se manifeste pratiquement aucune action cardiaque (dans des expériences pharmacologiques sur des préparations de muscle cardiaque isolé se déclenche une action cardiaque avérée). Ces molécules se sont imposées dans le domaine thérapeutique en tant qu'*antagonistes calciques vasosélectifs*. La conséquence d'un relâchement des résistances vasculaires est une diminution de la pression artérielle. Au niveau cardiaque, la post-charge diminue (p. 302) avec par conséquent une réduction du besoin en oxygène. Les spasmes des artères coronaires sont bloqués.

Les **indications** de la nifédipine sont *Vangine de poitrine* (p. 304) et *l'hypertension* (p. 306). En ce qui concerne l'angine de poitrine, elle convient non seulement pour la prophylaxie mais aussi pour le traitement des crises. Les **effets secondaires** sont : battements de cœur (tachycardie réflexe liée à la chute de la pression artérielle), maux de tête, oedème des membres inférieurs.

Les substances énumérées ci-dessous ont en principe les mêmes effets :

La *nitrendipine*, *Yisradipine* et la *e-lodipine* servent également au traitement de l'hypertension. La *nicardipine* et la *ni-*

*soldipine* seront utilisées pour le traitement de l'angine de poitrine. La *nimodipine* est administrée en cas d'hémorragie sous-arachnoïde pour éviter les vasospasmes.

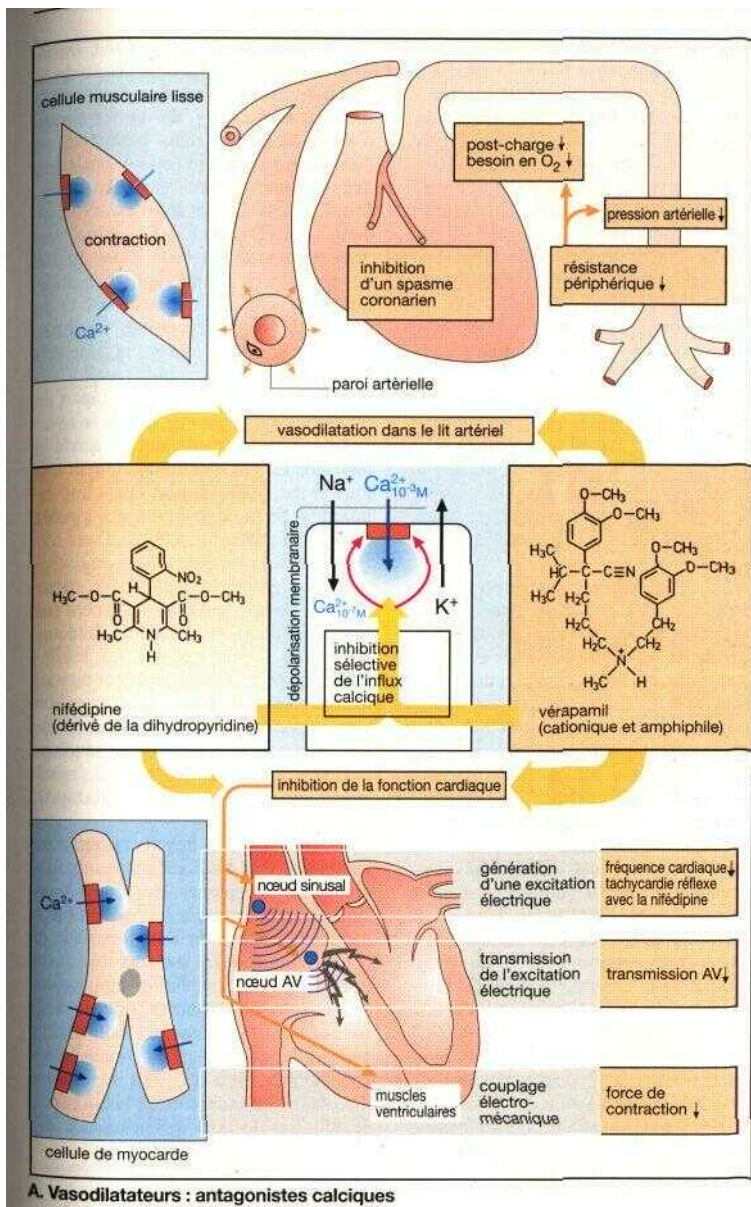
**II. Vérapamil et autres antagonistes calciques cationiques et amphiphiles.** Le vérapamil contient un atome d'azote chargé positivement dans la gamme des pH physiologiques et constitue ainsi une *molécule cationique amphiphile*. Il agit chez les malades non seulement en bloquant les *muscles tissés vasculaires* mais aussi le *muscle cardiaque*. Dans le cœur, un influx de calcium est important pour la dépolarisation du nœud sinusal (formation de l'excitation électrique), dans le nœud auriculo-ventriculaire (propagation de l'excitation des oreillettes aux ventricules) ainsi que pour le myocarde (couplage électromécanique). Le vérapamil agit donc comme un chronotrope négatif, un inotrope et un dromotrope négatifs.

**Indications.** Le vérapamil est utilisé comme *anti-arythmique* dans les tachyarythmies de type supra-ventriculaire. En cas de fibrillation ou de troubles du rythme des oreillettes (lutter auriculaire), il peut diminuer grâce à son action sur la conduction auriculo-ventriculaire la fréquence au niveau du ventricule. Le vérapamil est aussi utilisé pour la prophylaxie des *crises d'angine de poitrine* (p. 304) ainsi que comme *antihypertenseur* (p.306).

**Effets secondaires.** A cause de son effet sur le nœud sinusal, la diminution de la pression artérielle ne sera pas associée à une tachycardie réflexe ; la fréquence ne change pas, ou on observe même une bradycardie. Un bloc auriculo-ventriculaire et une insuffisance cardiaque peuvent se manifester. Les patients se plaignent souvent de constipation car le vérapamil inhibe aussi les muscles lisses de l'intestin.

*Gallopamil* (méthoxy-vérapamil). Il est très proche du vérapamil à la fois par sa structure et par son effet biologique.

**Diltiazem.** C'est un dérivé des benzodiazépines, cationique et amphiphile, caractérisé par un spectre d'action très proche de celui du vérapamil.



### A. Vasodilatateurs : antagonistes calciques

## Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ACE) appartient au système de contrôle de la pression artérielle, le système rénine-angiotensine-aldostérone. La rénine est sécrétée par des cellules de l'appareil juxtaglomérulaire du néphron, qui jouent un rôle important dans le contrôle des fonctions du néphron. La *sécrétion de rénine* est stimulée par une diminution de la pression de perfusion, une diminution de la concentration de NaCl dans l'organisme et une stimulation sympathique p. La rénine est une glycoprotéine qui clive l'angiotensinogène circulant dans le sang pour libérer un décapeptide, l'angiotensine I. L'enzyme de conversion transforme ce décapeptide en angiotensine II, biologiquement active.

**L'enzyme de conversion** est une peptidase non spécifique, capable de cliver un dipeptide à l'extrémité C-terminale de différents peptides. Elle provoque par exemple l'inactivation de la bradykinine. Cette enzyme est également présente dans le plasma mais c'est la forme située sur la face luminale des cellules endothéliales qui contribue à la formation d'*angiotensine II*. Cet octopeptide contribue à l'élévation de la pression artérielle : 1. vasoconstriction dans la partie artérielle, mais aussi veineuse du réseau sanguin ; 2. ↑ de la sécrétion d'aldostérone et donc de la réabsorption d'eau et de sodium → ↑ du volume sanguin ; 3. ↑ du tonus sympathique central, stimulation périphérique de la sécrétion et de l'action de la noradrénaline.

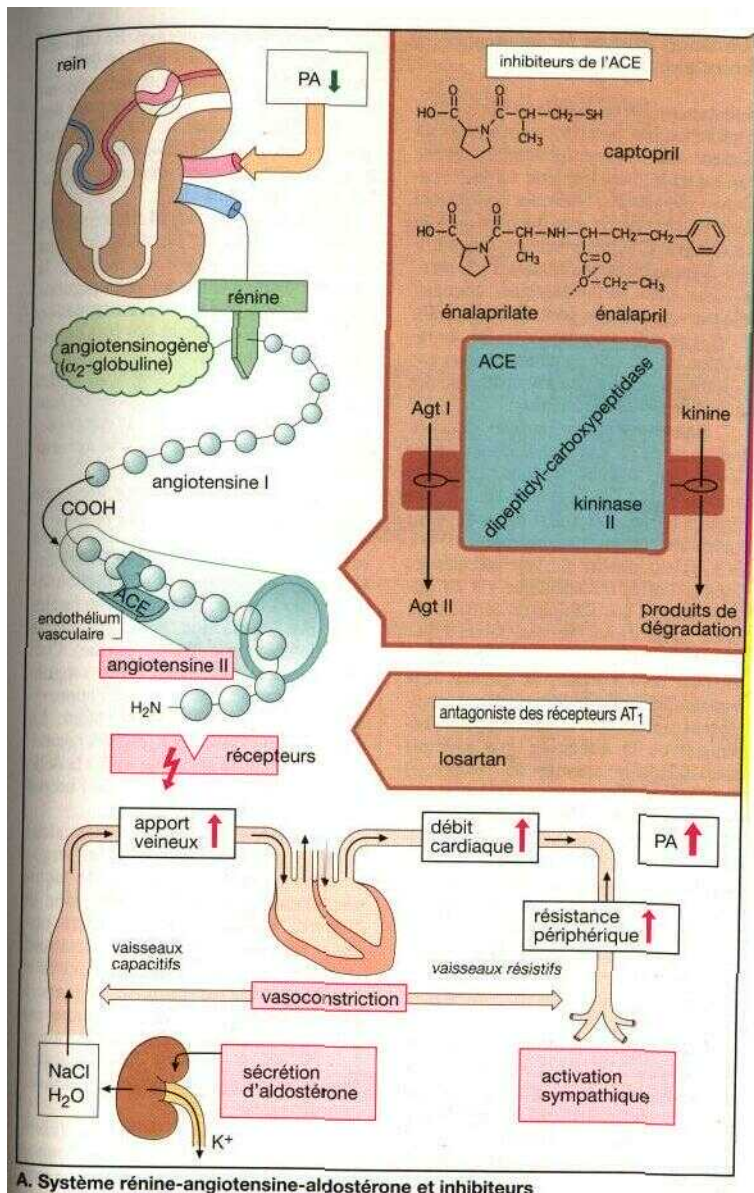
**Inhibiteurs de l'ACE.** Ces inhibiteurs (*captopril*, *énalapril*) sont de faux substrats qui occupent le site actif de l'enzyme. L'énalapril dont l'affinité pour l'enzyme est plus importante est plus actif et agit plus longtemps que le captopril.

**Indications :** *hypertension, insuffisance cardiaque.* La diminution de la pression artérielle est due essentiellement à l'inhibition de la formation d'angiotensine II, mais peut être en partie due au blocage de la dégradation des kinines (action vasodilatatrice). Dans le cas d'une insuffisance cardiaque, la résistance à l'éjection cardiaque diminue par suite d'une baisse des résistances périphériques ; diminution de la sécrétion d'aldostérone et du tonus des veines capacitatives → diminution de l'apport veineux ; la stase veineuse en amont du cœur disparaît.

**Effets indésirables.** La plupart du temps, les inhibiteurs de l'ACE se révèlent comme des médicaments actifs et bien tolérés. On note fréquemment une toux sèche, probablement due à une diminution de la dégradation des kinines dans la muqueuse bronchique. Dans certains cas où le système rénine-angiotensine-aldostérone est déjà activé (perte d'eau et de sels après un traitement par des diurétiques, insuffisance cardiaque, stérose de l'artère rénale), les inhibiteurs de l'ACE peuvent au début du traitement provoquer une chute de pression trop importante. Autres inhibiteurs de l'ACE mis sur le marché ou en développement : lisinopril, périndopril, ramipril, fosinopril, benazépril, cilazapril, trandolapril.

**Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II,** Il existe deux sous-types de récepteurs de l'angiotensine II : les récepteurs AT<sub>1</sub> qui médient les effets connus de l'angiotensine et les récepteurs AT<sub>2</sub>, dont le rôle reste obscur. Le *losartan* est un antagoniste des récepteurs AT<sub>1</sub> utilisé pour le traitement de l'hypertension. Son action principale et ses effets secondaires sont semblables à ceux des inhibiteurs de l'ACE, à l'exception de la toux (pas de blocage de la dégradation des kinines).





**A. Système rénine-angiotensine-aldostérone et inhibiteurs**



## Substances agissant sur les organes musculaires lisses

**Substances bronchodilatatrices.** Une contraction des bronches augmente la résistance des voies respiratoires, comme par exemple dans l'asthme ou les bronchites spastiques. Quelques substances dont les propriétés sont décrites plus en détail dans d'autres chapitres sont utilisées comme *bronchodilatateurs* : la *théophylline* (une méthylxanthine, administrée par voie orale ou parentérale, p. 320), les  $\beta_2$ -*sympathomimétiques* (p. 84, en inhalation ou par voie parentérale) ainsi que *Yipratropium*, un parasymphatholytique (p. 104 et 107 ; en inhalation).

**Spasmodiques.** Dans les crampes douloureuses du canal cholédoque ou de l'urètre, on utilisera la *N-butylscopolamine* (p. 104). Compte tenu de son absorption faible (présence d'un ammonium quaternaire, proportion absorbée < 10 %), on doit l'administrer par voie parentérale. Comme l'effet thérapeutique est en général faible, on administre souvent en même temps un analgésique puissant, par exemple un opioïde tel la péthidine. Il faut noter que dans beaucoup de spasmes de la musculature intestinale les nitrates organiques (par exemple en cas de colique hépatique) ou la nifédipine (par exemple dans l'achalasie : spasmes de l'œsophage) sont également actifs.

**Substances bloquant les contractions utérines** (tocolyse). Les  $\beta_2$ -*sympathomimétiques*, comme par exemple le fénotérol conviennent en cas de menace d'accouchement prématuré ou bien en cas de complications dangereuses en cours d'accouchement, qui rendraient nécessaire une césarienne, de façon à interrompre les contractions (administration parentérale ou parfois orale). Le principal effet secondaire est une tachycardie (réflexe, en raison de la dilatation médiée par les récepteurs  $\beta_2$ , mais également via une stimulation des récepteurs P<sub>1</sub> cardiaques).

**Substances déclenchant l'accouchement** *L'ocytocine*, hormone sécrétée par la post-hypophyse (p. 240), sera utilisée en premier lieu, par voie parentérale, (ou également nasale ou buccale) pendant ou après la naissance, pour déclencher ou ren-

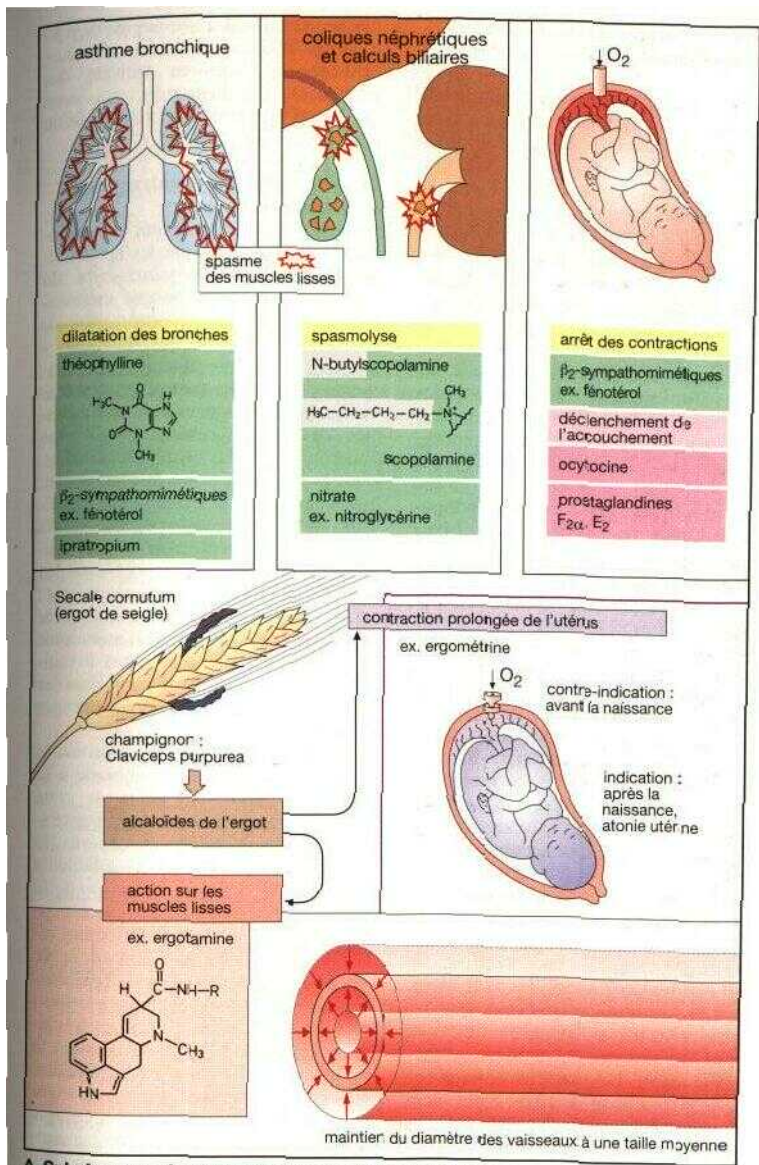
forcer les contractions utérines. En utilisant certaines *prostaglandines* (p. 194, PGF<sub>2</sub> • dinoprost, PGE<sub>2</sub> : dmoprostone, sulprostone) on peut provoquer à tout moment des contractions rythmiques de l'utérus et une dilatation du col. Elles servent essentiellement à l'interruption de grossesse (application locale ou parentérale).

**Alcaloïdes de l'ergot de seigle.** Ce sont des substances synthétisées par *Secale comutum* (*ergot du seigle*), la forme végétative d'un des champignons parasites des céréales. L'alimentation avec une fenne contenant des épis contaminés a provoqué autrefois des empoisonnements de masse (*ergotisme*) avec des troubles circulatoires et des pertes de sensibilité des pieds et des mains (*gangrène*) ainsi que des *troubles du système nerveux central* (hallucinations).

Les alcaloïdes de l'ergot de seigle contiennent des acides lysergiques (la formule en A montre un amide). Ils agissent sur la musculature de l'utérus et des vaisseaux. L'*ergométrine* agit plus particulièrement sur l'utérus. Elle déclenche facilement une contraction prolongée de la musculature utérine (tétanie utérine). Ceci réduit de façon dangereuse le flux sanguin parvenant au placenta et donc l'approvisionnement en oxygène de l'enfant. Le dérivé semi-synthétique *méthylergométrine* ne sera donc utilisé qu'après la délivrance lorsque les contractions de l'utérus sont insuffisantes.

*L'ergotamme* ainsi que les alcaloïdes ergotoxines (ergocristme, ergocryptine, ergoconne) agissent de façon prépondérante sur les vaisseaux. Selon le diamètre des vaisseaux, on pourra observer une contraction ou une dilatation. Le mécanisme d'action est mal connu. L'effet agoniste partiel sur les récepteurs  $\alpha$  peut être important. L'ergotamine est utilisée pour le traitement des migraines (p. 316). Son dérivé la dihydroergotamine sera en plus administré pour les malaises orthostatiques (p. 308).

*D'autres dérivés de l'acide lysergique* sont la méthysergide un antagoniste sérotoninergique, la bromocriptine un agoniste dopaminergique (p. 114) et le composé hallucinogène acide lysergique diéthylamide (LSD, p. 238).



A. Substances agissant sur les organes musculaires lisses

## Vue d'ensemble sur les possibilités de moduler la fonction cardiaque (A)

1. Le travail cardiaque est régulé par l'activité des systèmes sympathique et parasympathique (p. 84, p. 105). Il est donc possible d'exercer une influence sur les fonctions du cœur à l'aide de molécules actives sur le système végétatif. C'est ainsi que certains **anxiolytiques** du type benzodiazépines (p. 224), par exemple le diazépam, seront utilisés en cas d'infarctus du myocarde pour empêcher une activation du sympathique due à l'angoisse et donc une augmentation du travail cardiaque. Sous l'influence des **antisymphathotoniques** (p. 96) utilisés pour diminuer une tension artérielle élevée, le travail du cœur décroît. Les **ganglioplégiques** (p. 108) étaient autrefois utilisés en cas de crise hypertensive. Les **parasympatholytiques** (p. 104) ou les **(3-bloquants)** (p. 92) inhibent la transmission de la stimulation végétative aux cellules du muscle cardiaque en bloquant les récepteurs correspondants.

2. Un cœur isolé et de ce fait séparé de son innervation végétative, continue à battre pendant des heures si on lui apporte des solutions nutritives via l'aorte et les artères pulmonaires (préparation de Langendorff). Sur une telle préparation, seules les molécules agissant directement sur les cellules cardiaques peuvent exercer une influence sur la force des contractions ou leur fréquence. Les **parasympathomimétiques** et les **sympathomimétiques** agissent au niveau des récepteurs pour les neurotransmetteurs des nerfs végétatifs. De même, les sites d'actions des **glycosides cardiaques** (Na-K ATPase, p. 130), des **antagonistes calciques** (les canaux calciques, p. 122) ainsi que ceux des substances à **action anesthésique locale, bloquant les canaux sodiques** (p. 134, p. 202) sont situés sur la membrane plasmique. La cible des **substances bloquant la phosphodiesterase** est intracellulaire (par ex. l'amrinone, p. 132).

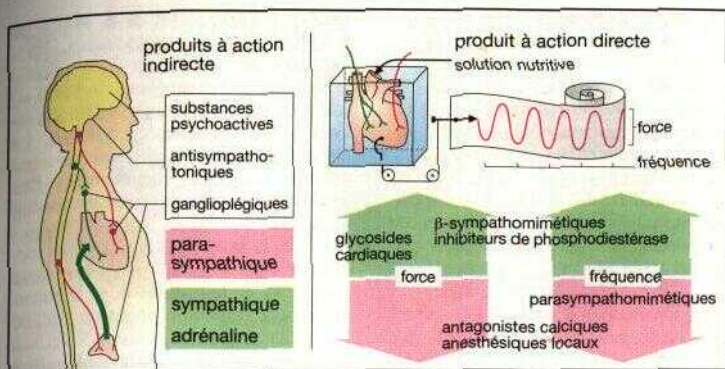
3. Il faut également mentionner la possibilité d'agir sur la fonction car-

diaque, dans le cas d'une angine de poitrine (p. 302) ou d'une insuffisance cardiaque (p. 132) en utilisant des substances vasodilatatrices qui vont diminuer l'apport de sang veineux et/ou la résistance périphérique.

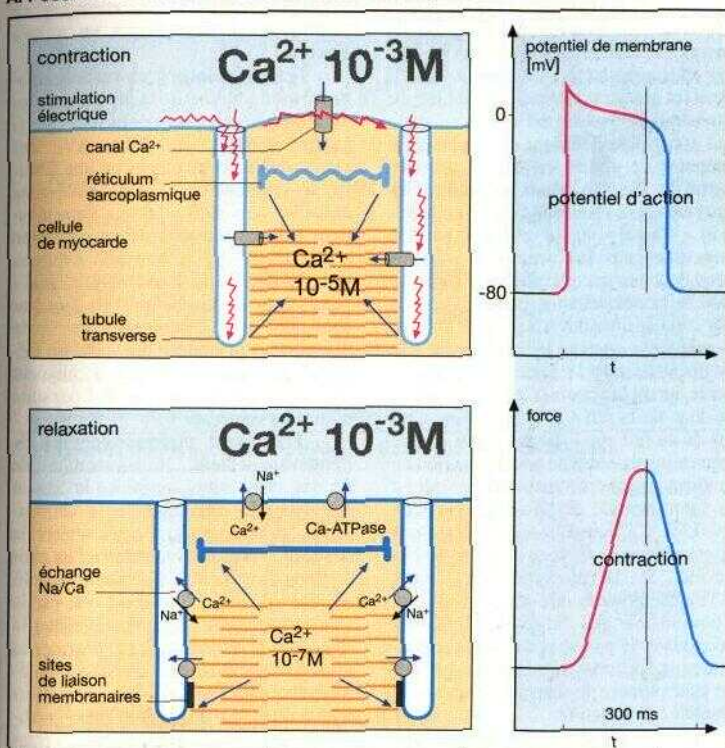
## Le cycle cardiaque : contraction et relaxation (B)

Le signal de la **contraction** est un potentiel d'action émis par les nœuds sinusoaux (PA). La **dépolarisation** du plasmalemme déclenche une **augmentation** brutale de la **concentration de calcium** cytosolique, qui provoque à son tour le raccourcissement des filaments contractiles (**couplage électromécanique**). La valeur de la concentration de calcium atteinte conditionne l'importance du raccourcissement, c'est-à-dire la force de la contraction. Les sources de calcium sont : a) le calcium extracellulaire qui pénètre dans la cellule par l'ouverture de **canaux calciques** ; b) le calcium stocké dans les cavités du **réticulum endoplasmique** ; c) le calcium lié sur la face interne de la **membrane plasmique**. La membrane plasmique, par de nombreuses invaginations, pénètre profondément dans les cellules du muscle cardiaque (tubules transverses).

Le signal de la **relaxation** est le retour du potentiel de membrane à la valeur de repos. Au cours de cette phase de repolarisation, la concentration de calcium tombe au-dessous du seuil d'activation des myofilaments ( $3 \times 10^{-7} \text{M}$ ) : les **sites de liaison de la membrane plasmique** peuvent à nouveau fixer le calcium, le réticulum réaccumule le calcium à l'intérieur de ses cavités ; les **Ca-ATPases** présentes dans la membrane plasmique transportent, en utilisant de l'énergie, le calcium entré dans la cellule pendant la systole vers l'espace extracellulaire. En plus, intervient un transporteur (**carrier** capable d'utiliser l'énergie potentielle liée au gradient transmembranaire de  $\text{Na}^+$  : il transporte en effet hors de la cellule un ion  $\text{Ca}^{2+}$  en échange d'un ion  $\text{Na}^+$  entrant (**échange  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$** ).



### A. Possibilités d'action sur les fonctions cardiaques



### B. Événements associés à la contraction ou la relaxation

## Glycosides cardiaques

On peut extraire de certaines plantes (A) des molécules contenant une fraction glucidique liée à un noyau stéroïde (formule p. 133) qui augmentent la contraction du muscle cardiaque (B) : *glycosides cardiotoniques, cardiosteréoides* ou *digitaliques*.

La *fenêtre thérapeutique* de ces molécules est très *étroite* : le dépassement de la dose augmentant la contraction cardiaque peut aboutir à un empoisonnement : arythmie et contracture (B).

**Mécanisme d'action.** Les glycosides cardiaques (GC) se lient, sur la face externe, aux *ATPases Na-K dépendantes* des cellules du muscle cardiaque et bloquent leur activité. Ces enzymes expulsent de la cellule les ions  $\text{Na}^+$  qui y ont pénétré et font entrer de nouveau les ions  $\text{K}^+$  qui en étaient sortis ; elles maintiennent ainsi les gradients ioniques ( $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$ ), le potentiel de repos négatif de la membrane et l'excitabilité électrique de la cellule. En présence de glycosides cardiaques, une partie des Na-K ATPases est inhibée, les enzymes libres peuvent assurer un transport « normal » du  $\text{Na}^+$  et du  $\text{K}^+$  par une augmentation de leur activité. Le stimulus activateur est une élévation de quelques mM de la concentration intracellulaire de  $\text{Na}^+$  (concentration normale environ 7 mM). On observe simultanément une augmentation de la quantité de  $\text{Ca}^{2+}$  libérée durant la systole ( *$\text{Ca}^{2+}$  de couplage*) et donc de la *force de contraction*. Ceci est dû au fait que l'augmentation du  $\text{Na}^+$  intracellulaire entraîne une diminution du gradient transmembranaire de  $\text{Na}^+$  qui est la force motrice de l'échange  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  (p. 128). La conséquence est donc une augmentation du contenu en calcium de la cellule. Si la proportion des Na-K ATPases bloquées est trop importante, l'homéostasie des échanges  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  est dérégulée et le potentiel de membrane diminue → apparition d'*arythmies*. Le  $\text{Ca}^{2+}$  en excès bloque la relaxation pendant la diastole : *contracture*.

Les **actions** des glycosides cardiaques dans le système **nerveux central** sont également liées à une occupation de la Na-K ATPase (C). La stimulation du nerf vague entraîne une diminution de la

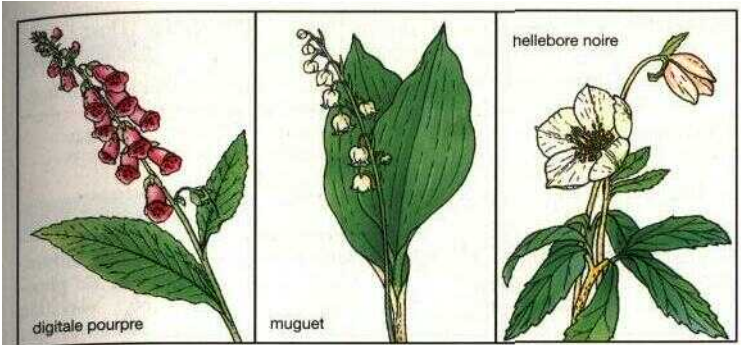
fréquence cardiaque et de la vitesse de conduction auriculoventriculaire (AV). Chez un patient souffrant d'une insuffisance cardiaque, l'amélioration de la situation circulatoire contribue aussi à la réduction de la fréquence cardiaque. La stimulation de l'area postrema provoque des nausées et des vomissements. Des troubles de la vision des couleurs peuvent se manifester.

Les **indications** des glycosides cardiaques sont : 1. l'*insuffisance cardiaque chronique*, t. la *fibrillation* et le *flutter auriculaire*. La conséquence de l'action inhibitrice sur la conduction AV est une diminution de la fréquence ventriculaire ce qui améliore l'efficacité de la contraction cardiaque (D). Dans certains cas, on voit également réapparaître un rythme sinusal.

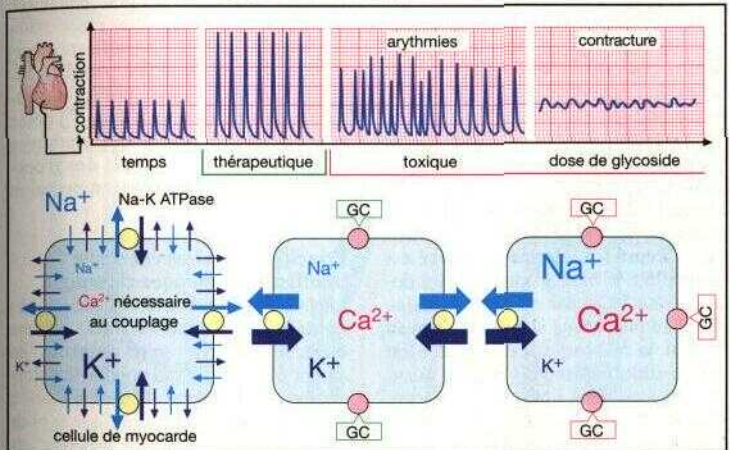
Les **symptômes d'un empoisonnement** sont : 1. une *arythmie* potentiellement dangereuse, par exemple une bradycardie sinusale, un bloc AV, des extrasystoles ventriculaires ou une fibrillation ventriculaire. 2. Des *altérations centrales* : vision «jaune» caractéristique puis par exemple fatigue, confusion et hallucinations. 3. Nausées, vomissements et diarrhées. 4. Au niveau rénal : perte d'eau et de sel, qu'il ne faut pas confondre avec l'élimination du fluide des œdèmes provoquée par une dose thérapeutique. Ces liquides s'accumulent lors d'une insuffisance cardiaque par suite d'un stase veineuse.

**Traitement pharmacologique de l'empoisonnement.** *Administration de  $\text{K}^+$*  qui, entre autres, empêche la liaison des glycosides cardiaques ; cette administration peut cependant aussi altérer la conduction AV. Administration d'un anti-arythmique comme la *phénytoïne* ou la *lidocaïne* (p. 136). Traitement oral par la *colestyramine* (p. 152) pour empêcher la fixation et la résorption des digitoxines se trouvant dans l'intestin (circulation entérohépatique). Injection des *fragments d'anticorps*,  $F_{ab}$ , qui lient et donc inactivent la digoxine et la digitoxine. Ces fragments ont une pénétration beaucoup plus rapide dans les tissus, une élimination rénale et une antigénicité plus faible que les anticorps entiers.

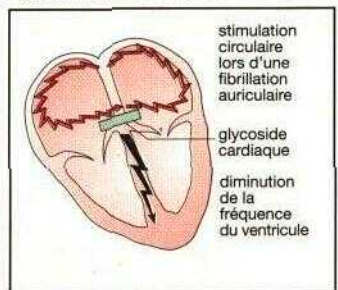
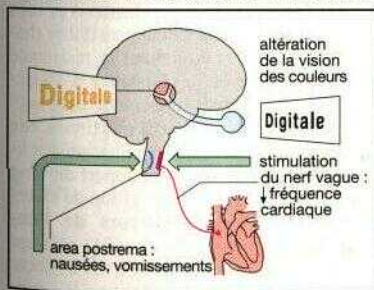




### A. Plantes contenant des glycosides cardiaques



### B. Propriétés thérapeutiques ou toxiques des glycosides cardiaques



<sup>c</sup> Effets des glycosides cardiaques dans  
 ⑩ SNC

D. Effets des glycosides cardiaques  
 lors d'une fibrillation de l'oreillette



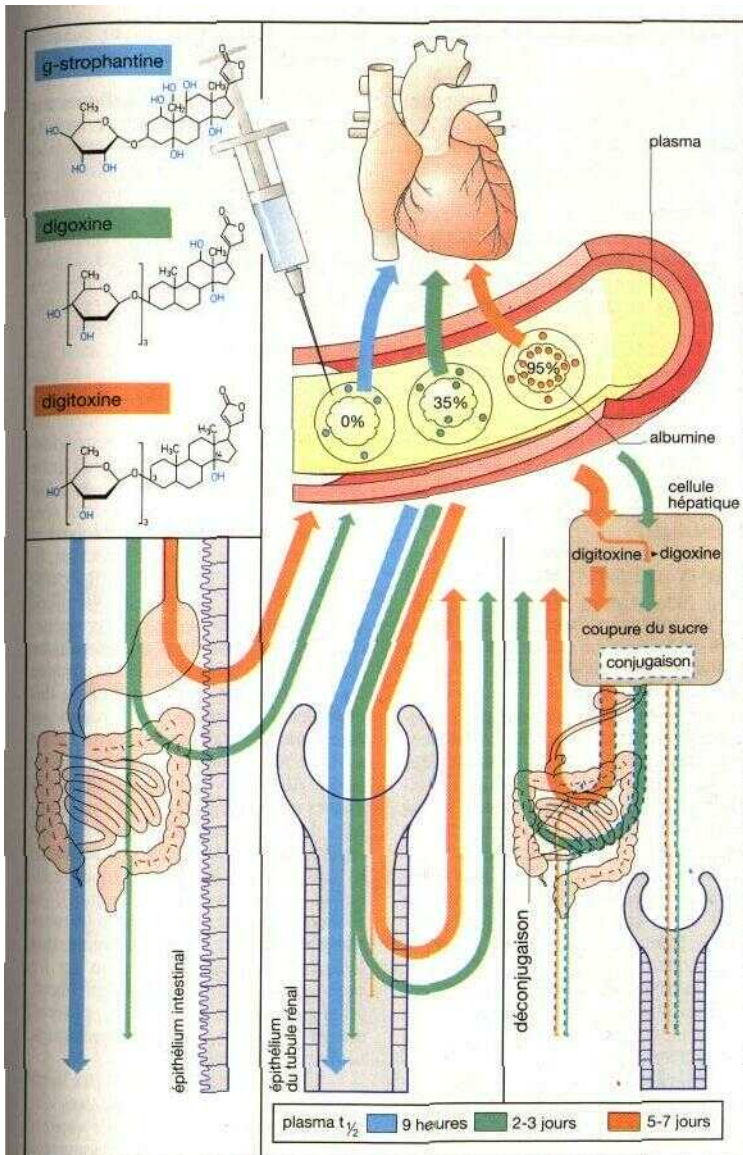
Substance	Absorption	Concent. libre	plasm. totale	Dose efficace	Élimination	Dose d'entretien
	%	ng/ml		mg	% par jour	mg
Digitoxine	100	~ 1	~ 20	~ 1	10	~ 0,1
Digoxine	50-90	~ 1	~ 1,5	~ 1	30 %	~ 0,3
g. Stroph.	< 1	~ 1	~ 1	~ 0,5	pas d'administration de longue durée	

La pharmacocinétique des glycosides cardiaques (A) est fonction de leur polarité, c'est-à-dire du nombre de groupements hydrophiles: la g-strophantine a une capacité à traverser les membranes quasi nulle, celle de la digoxine est bonne et celle de la digitoxine encore meilleure. La **g-strophantine** ne pénètre pas dans les cellules que ce soit celles de l'épithélium intestinal, du tubule rénal ou du foie. Elle convient donc parfaitement pour l'induction par voie intraveineuse d'un traitement par les glycosides cardiaques. L'absorption de la **digoxine** dépend de sa forme galénique et des conditions d'absorption dans l'intestin. La forme galénique est aujourd'hui si bien adaptée que les dérivés *méthyldigoxine* ou *acétyldigoxine* n'offrent plus aucun intérêt. Au niveau du rein, la reabsorption complète n'est pas possible, environ 30 % de la quantité présente dans l'organisme (encore appelée *dose efficace*) sont éliminés par jour. Dans le cas d'une altération de la fonction rénale survient un risque d'accumulation. La **digitoxine** est absorbée de façon presque parfaite au niveau de l'intestin et du rein. Dans le foie, elle subit une transformation : hydrolyse du sucre, hydroxylation sur le C12 (donnant la digoxine), conjugaison par exemple à un acide glucuronique. Les produits de conjugaison éliminés par la bile subiront un cycle entéro-hépatique (p. 38), ceux passés dans le sang seront éliminés par le rein. Dans le cas d'une insuffisance rénale, on n'aura pas d'accumulation plus importante. En cas de surdosage, l'effet décroît après arrêt de l'administration du produit mais plus lentement que pour la digoxine.

**Autres molécules inotropes positives**  
**L'amrinone**, un **inhibiteur de phosphodiesterase** (p. 66, élévation d'AMPc) ne peut être administré que par voie parentérale et, à cause d'une mauvaise tolérance, que pour une durée maximale de 14 jours. Il est réservé aux cas les plus graves d'insuffisance cardiaque. Il en est de même pour la *nilrinone*. L'effet inotrope positif des **p-sympathomimétiques** n'est qu'à peine utilisé : ils provoquent des arythmies et la sensibilité du système des récepteurs P décroît lors d'une stimulation prolongée.

### Principes de traitement d'une insuffisance cardiaque chronique

La faiblesse du muscle cardiaque entraîne une diminution du volume d'éjection et une stase veineuse en amont du cœur, ce qui conduit à la formation d'un œdème. L'administration d'un **glycoside cardiaque** qui a pour but d'augmenter la force du cœur est une thérapie presque causale. L'usage des **diurétiques (thiazidiques)** (p. 160) constitue une deuxième possibilité thérapeutique. En diminuant la résistance périphérique et la résistance à l'éjection, elle permet également une augmentation du volume d'éjection. Cette action et l'effet sur l'élimination des liquides (diminution de l'apport de sang veineux) inhibent l'apparition de stases veineuses. Les **inhibiteurs de l'enzyme de conversion** (p. 124) agissent de façon semblable, en effet ils inhibent la formation de l'angiotensine II à propriété vasoconstrictrice et réduisent la sécrétion d'aldostérone qui favorise la rétention des liquides.



A. Pharmacocinétique des glycosides cardiaques

## Traitement des arythmies cardiaques

L'impulsion électrique nécessaire à la contraction, sous forme d'un potentiel d'action qui se propage (p. 136), est émise par les cellules « pacemaker » du nœud sinusal et diffuse dans le tissu cardiaque à travers l'oreillette, le nœud atrioventriculaire (AV), les différents faisceaux du système de transmission de l'excitation jusqu'aux ventricules (A). Les irrégularités des battements du cœur peuvent altérer de façon dangereuse son rôle de pompe.

**I. Substances ayant une influence spécifique sur les nœuds sinusaux ou atrioventriculaires.** Dans certaines formes d'arythmies, on peut utiliser des substances qui peuvent agir spécifiquement sur la fonction des nœuds, sinusal et atrioventriculaire, en les stimulant (flèche rouge) ou au contraire en les inhibant (flèche verte).

**Bradycardie sinusale.** Une trop faible fréquence d'impulsion du nœud sinusal (< 60/minute) peut être accélérée par un *parasympatholytique*. L'*ipratropium*, un ammonium quaternaire, possède par rapport à l'atropine l'avantage de ne pas atteindre le système nerveux central (p. 107). Les sympathomimétiques agissent également comme des substances chronotropes positives ; leur inconvénient est d'augmenter de façon générale l'excitabilité du myocarde de sorte que d'autres cellules myocardiques de l'oreillette ou des ventricules peuvent envoyer des impulsions supplémentaires (tendance à une extrasystolie). Dans le cas d'une **pause** ou d'un **arrêt cardiaque** l'*adrénaline* est utilisée pour susciter une nouvelle contraction.

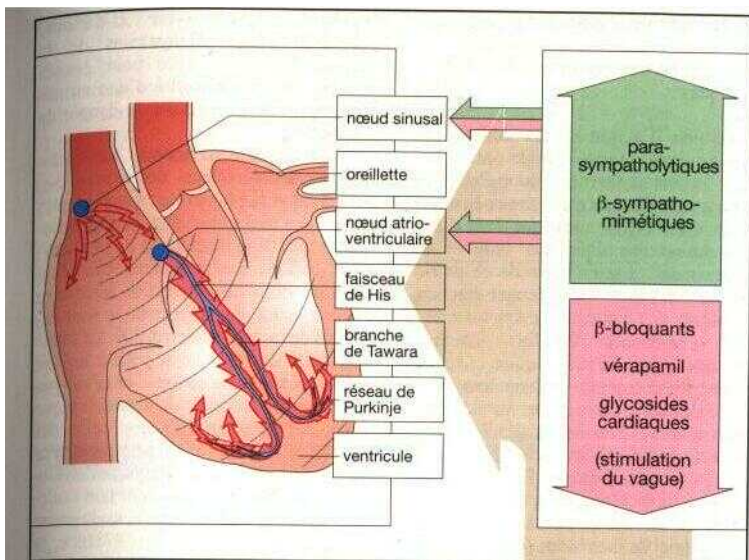
**Tachycardie sinusale** (fréquence au repos > 100/minute). Les  $\beta$ -**bloquants** inhibent l'influence sympathique et abaissent la fréquence cardiaque.

Fibrillation ou Flutter auriculaire ont pour conséquence une fréquence de contraction des ventricules trop élevée qui peut être diminuée par le *vérapamil* (p. 122) ou les *glycosides cardiaques* (p. 130). Ils inhibent la conduction des impulsions au niveau du nœud atrioven-

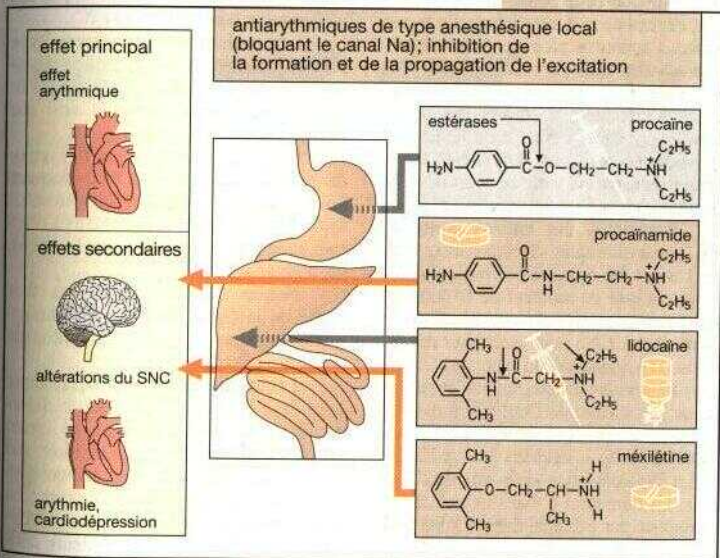
triculaire, de telle sorte qu'une quantité plus faible de ces impulsions parvienne au ventricule.

**II. Influences non spécifiques sur la genèse des excitations et sur la conduction.** Dans les cas d'*extrasystoles supraventriculaires et ventriculaires*, de *tachycardie*, de *fibrillation* ou de *flutter auriculaires* aussi bien que *ventriculaires*, il existe des impulsions provenant d'autres sites que le nœud sinusal. Dans ces formes d'arythmies on utilisera comme agents thérapeutiques ou prophylactiques des **anesthésiques locaux** ou des substances **bloquant les canaux sodiques** (B). Les anesthésiques locaux bloquent l'excitation électrique des nerfs sensitifs (p. 202). Un effet inhibiteur sur le cœur n'est pas souhaitable (*cardiodépression*), cet effet est cependant utile dans certaines formes d'arythmies (voir plus haut). Les anesthésiques locaux sont facilement dégradés (voir les flèches) et peu utilisables par voie orale (procaine, lidocaïne). A dose contrôlée, la lidocaïne peut être utilisée comme antiarythmique en injection intraveineuse. La procainamide et la mexilétine, ont un métabolisme plus faible, et sont considérées comme des anesthésiques locaux et comme des exemples d'antiarythmiques à action par voie orale. En même temps que l'effet souhaité se manifestent des effets indésirables. Au niveau du cœur ces antiarythmiques non seulement inhibent l'excitabilité des cellules (effet *bathmotrope négatif*, *stabilisation de membrane*) mais ils diminuent également la fréquence sinusale (effet *chronotrope négatif*), la conduction auriculoventriculaire (*dromotropie négative*) et la force de contraction (*effet inotrope négatif*). L'action sur les phénomènes électriques peut également, selon un paradoxe qui n'est qu'apparent, donner lieu à des arythmies cardiaques, *actions arythmogènes*.

L'*inhibition des fonctions des nerfs* est à l'origine des effets secondaires observés dans le *système nerveux central* comme par exemple vertiges, assoupissement, confusion, troubles sensoriels, altérations motrices (tremblements, instabilité de la **démarche**, crampes).



### A. Genèse et propagation d'une excitation dans le cœur



### B. Antiarythmiques bloquant les canaux sodiques

## Propriétés électrophysiologiques des antiarythmiques appartenant à la famille des bloqueurs de canaux sodiques

**Potentiels d'action et flux ioniques.** A l'aide d'une microélectrode intracellulaire on peut mesurer la tension électrique (le potentiel) de part et d'autre de la membrane d'une cellule cardiaque. Lors d'une stimulation électrique, on observe un changement caractéristique de ce potentiel de membrane : le potentiel d'action. L'origine de ce potentiel est une succession coordonnée de flux ioniques. Pendant la *dépolarisation rapide* (phase 0), on observe principalement un *influx* de courte durée d'ions  $\text{Na}^+$  à travers la membrane. Ensuite, la dépolarisation est maintenue par un influx temporaire d'ion  $\text{Ca}^{2+}$  (ainsi que de  $\text{Na}^+$ ) (phase 2, *plateau* du potentiel d'action PA). Un *efflux* de  $\text{K}^+$  est responsable du retour du potentiel de membrane (phase 3, *repolarisation*) à la valeur de repos (phase 4). La rapidité de cette phase de dépolarisation, dépend de la vitesse à laquelle le potentiel d'action se propage dans les cellules adjacentes du myocarde.

Les flux ioniques transmembranaires s'effectuent à travers des *pores protéiques* : canaux Na, Ca ou K. En (A) est résumée la façon dont l'état fonctionnel du canal Na varie au cours des différentes phases d'un potentiel d'action.

**Propriétés des antiarythmiques.** Les antiarythmiques de type bloqueurs des canaux Na *empêchent l'ouverture du canal sodique* au moment de la stimulation électrique (effet de **stabilisation de membrane**). Ceci peut avoir pour **conséquence** (A, panneau du bas) : a) La *vitesse de dépolans* diminue et par là-même l'extension de l'excitation dans le myocarde. La propagation d'une excitation « parasite » devient plus difficile. b) La *dépolarisation est totalement bloquée*. La formation d'une stimulation pathologique par exemple dans la zone bordant un infarctus est impossible, c) La période avant la génération d'une nouvelle dépolarisation, la *période réfractaire s'allonge*. Une durée accrue du

potentiel d'action (voir ci-dessous) contribue à un allongement de la période réfractaire avec pour conséquence une impossibilité d'une stimulation prématurée et donc du danger de fibrillation.

**Mécanisme d'action.** Les antiarythmiques, bloqueurs des canaux Na, sont comme la plupart des *anesthésiques* locaux des molécules amphiphiles cationiques (p. 206, à l'exception de la phénytoïne, p. 188). Les mécanismes moléculaires possibles de cette action inhibitrice sur la fonction du canal sodique sont expliqués de façon détaillée p. 202. La faible spécificité de structure se reflète en une faible spécificité d'action : ce n'est pas seulement la fonction du *canal sodique* qui peut être *altérée*, mais aussi celles des *canaux calciques et potassiques*. Par conséquent, les antiarythmiques cationiques amphiphiles perturbent non seulement la dépolarisation mais aussi la phase de repolarisation. Selon la substance, la durée du potentiel d'action pourra être allongée (classe IA), raccourcie (classe IB) ou demeurer constante (classe IC).

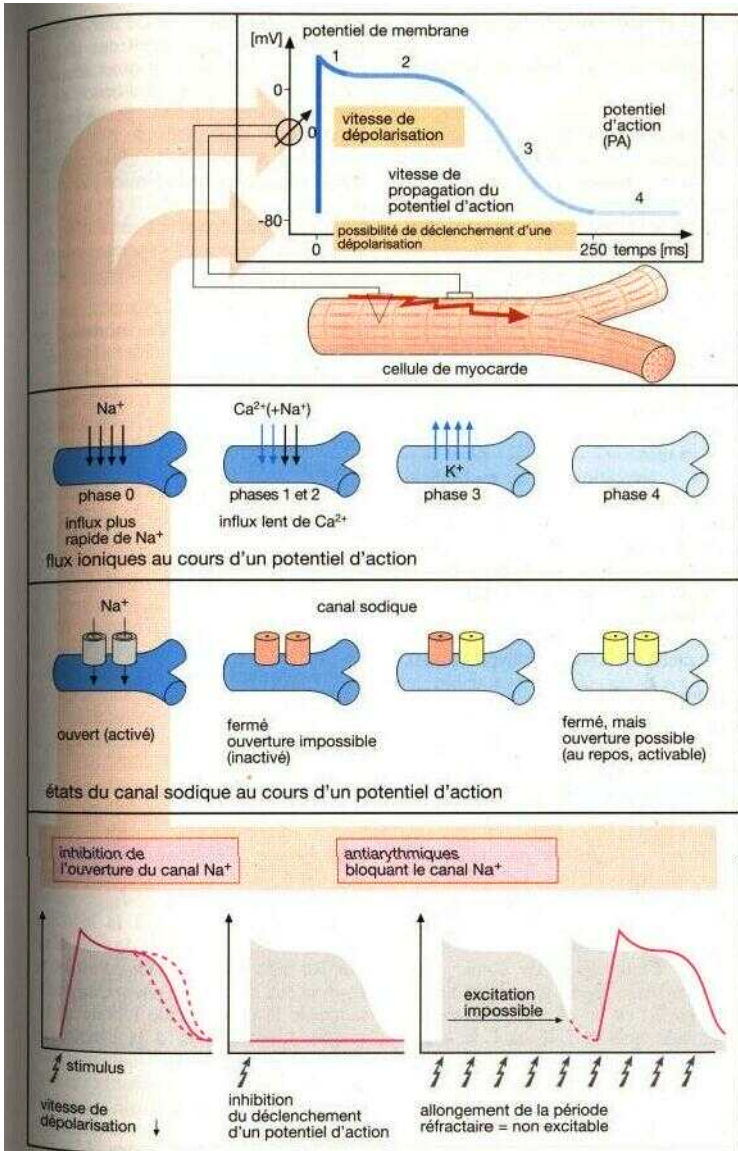
Les **antiarythmiques de ce type** sont IA : quimidine, procainamide, ajmaline, disopyramide, propafénone ; IB : lidocaine, mexilétine, tocainide ainsi que phénytome ; IC : flécamide.

On rangera dans la classe III l'amiodarone ainsi que le sotalol, un p-bloquant qui déclenchent de façon spécifique un allongement de la durée du potentiel d'action avec une faible action sur la vitesse de dépolarisation.

Notons que les (3-bloquants) font partie de la classe II et que les antagonistes calciques, vérapamil et diinazem constituent la classe IV.

**Utilisation thérapeutique.** Compte tenu de *Vétroitesse de la fenêtre thérapeutique*, ces antiarythmiques ne seront utilisés que lorsque les altérations du rythme sont tellement marquées qu'elles altèrent la fonction de pompe du cœur, ou bien lorsque surviennent d'autres complications. L'association de plusieurs antiarythmiques est rare. Certains produits comme par exemple l'amiodarone sont réservés à des cas particuliers.





### A. Effets des antiarythmiques bloquant les canaux sodiques



## Traitement de l'anémie

L'anémie correspond à une diminution du contenu du sang en globules rouges ou encore de l'hémoglobine contenue dans ces globules. La capacité de transport de l'oxygène du sang est diminuée.

**Erythropoïèse (A).** Les érythrocytes se forment à partir des cellules souches par de multiples divisions. Ensuite viennent la synthèse d'hémoglobine et finalement l'expulsion du noyau cellulaire. L'érythropoïèse est stimulée par une hormone, *Yérythropoïétine*, une glycoprotéine sécrétée par les reins lorsque la pression partielle en  $O_2$  du tissu diminue.

Lorsque la production d'érythropoïétine est suffisante, une **altération** de l'érythropoïèse peut avoir en principe deux origines.

**1. L'inhibition de la multiplication cellulaire** liée à une synthèse d'ADN insuffisante. Ceci peut se produire en cas de *carence en vitamine  $B_{12}$  ou en acide folique* (anémie macrocytaire hyperchrome). **2. La synthèse d'hémoglobine est perturbée.** Ceci se produit en cas de *carence en fer* car l'hémoglobine contient du fer (anémie microcytaire hypochrome).

### Vitamine $B_{12}$ (B)

La vitamine  $B_{12}$  (**cyanocobalamine**) est synthétisée par des bactéries. La vitamine  $B_{12}$  présente dans le gros intestin ne peut cependant pas être absorbée (voir ci-dessous). Le foie, la viande, le poisson, les produits laitiers et les œufs sont riches en vitamine  $B_{12}$ . Le **besoin journalier minimal** est d'environ  $1 \mu g$ . Le transport de la vitamine  $B_{12}$  de l'intestin vers le sang nécessite un facteur appelé **facteur intrinsèque** produit par les cellules pariétales de l'estomac. Sous forme d'un complexe avec cette glycoprotéine, la vitamine  $B_{12}$  est en effet transportée par endocytose hors de l'iléum. Liée à une protéine de transport, la transcobalamine, la vitamine  $B_{12}$  aboutit ensuite dans un organe de réserve, le foie, ou dans les cellules de l'organisme.

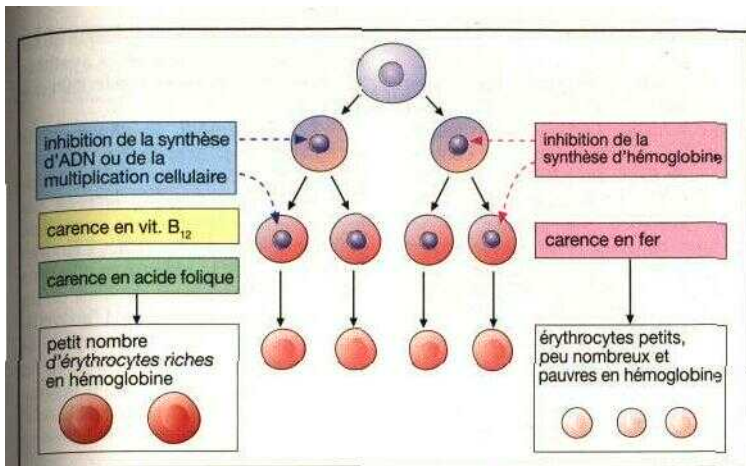
**Origine d'une carence en vitamine  $B_{12}$ .** Il s'agit dans la plupart des cas d'une anomalie de l'absorption liée à une atrophie gastrique avec une *carence en*

*facteur intrinsèque*. À côté d'une anémie macrocytaire se manifestent des lésions des muqueuses et des altérations neurologiques dues à une dégénérescence de la gaine de myéline (**anémie pernicieuse**). La meilleure **thérapeutique** consiste en un **apport parentéral de cyanocobalamine** ou d'**hydroxycobalamine** (vit.  $B_{12}$ , remplacement du groupe CN par un OH). On observe très rarement comme effet secondaire une réaction d'hypersensibilité.

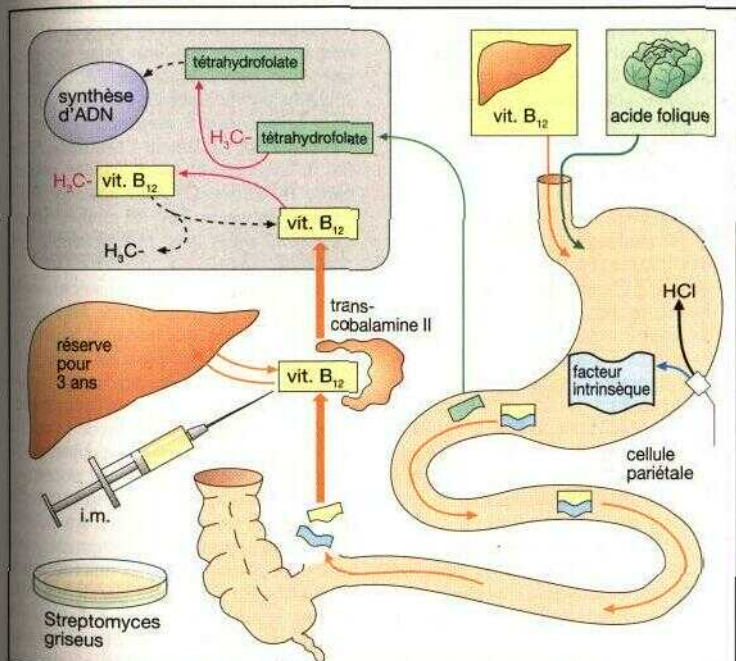
### Acide folique (B)

Les légumes verts et le foie sont riches en acide folique. Le **besoin minimal** est d'environ  $50 \mu g/jour$ . L'acide folique sous forme polyglutamate, apporté par la nourriture est transformé en monoglutamate avant l'absorption. L'acide folique est détruit par la chaleur. **L'origine d'une carence** peut être : un apport insuffisant, des troubles de l'absorption associés à des maladies intestinales, des besoins accrus pendant la grossesse. Les anti-épileptiques (phénytoïne, primidone, phénobarbital) et les contraceptifs oraux peuvent diminuer l'absorption de l'acide folique vraisemblablement en inhibant la formation de la forme monoglutamate. Les inhibiteurs de la dihydrofolate réductase (ex. méthotrexate, p. 294) ralentissent la synthèse de la forme active, le tétrahydrofolate. Les **symptômes** de la carence sont une anémie macrocytaire et des lésions des muqueuses. Le **traitement** consiste en l'**administration orale d'acide folique**.

L'administration d'acide folique peut masquer une carence en vitamine  $B_{12}$ . Cette vitamine catalyse la transformation du méthyl-tétrahydrofolate en tétrahydrofolate nécessaire à la synthèse d'ADN (B). Une inhibition de cette réaction par suite d'une carence en vitamine  $B_{12}$  peut être compensée par une augmentation de la dose d'acide folique administrée. L'anémie liée à la carence en vitamine  $B_{12}$  persiste, les troubles neurologiques se poursuivent inchangés et leur origine est maintenant difficile à diagnostiquer à cause de l'absence de changement de la formule sanguine. L'administration inconsidérée de préparations multivitaminiques contenant de l'acide folique peut également être nuisible.



### A. Érythropoïèse dans la moelle osseuse



### B. Métabolisme de la vitamine B<sub>12</sub> et de l'acide folique

## Métabolisme du fer

Le fer contenu dans la nourriture peut être **absorbé** de façon variable. Sous forme ferrique,  $\text{Fe}^{3+}$ , il n'est pratiquement pas absorbé à partir du contenu neutre de l'intestin grêle ; à ce niveau, la forme  $\text{Fe}^{2+}$  est beaucoup plus facilement absorbée. Le passage du fer contenu dans un hème (présent dans l'hémoglobine, la myoglobine), s'effectue également assez bien. Dans les cellules de l'épithélium intestinal le fer est oxydé et, soit stocké sous forme de ferritine (voir plus bas) ou bien fixé à une protéine de transport, la transferrine, une pi-glycoprotéine. Il ne parvient dans l'organisme pas plus de fer qu'il n'est nécessaire pour compenser les pertes (par desquamation des cellules de la peau et des muqueuses, ou les pertes de sang). (On parle de **blocage muqueux**.) Cette quantité correspond pour les hommes à environ 1 mg/jour et pour les femmes à 2 mg/jour (pertes de sang menstruelles) ; elle correspond à peu près à 10 % du fer présent dans la nourriture. Les complexes fer-transferrine sont principalement captés par les érythrocytes au cours d'un processus d'endocytose et le fer ( $\text{Fe}^{3+}$ ) utilisé pour la synthèse de l'hémoglobine. 70 % du **contenu en fer de l'organisme**, environ 5 g, se trouvent dans les érythrocytes. Après digestion des érythrocytes par les macrophages du système réticulo-endothélial le fer de l'hémoglobine est libéré. Sous forme de ferritine (protéine apoferritine +  $\text{Fe}^{3+}$ ) le fer ferrique peut être stocké, ou bien il peut être introduit de nouveau dans l'érythropoïèse par la transferrine.

**Origine d'une carence en fer :** elle provient souvent d'une perte de sang chronique (ex. ulcère gastrique / duodéal, tumeurs) - 1 litre de sang contient 500 mg de fer. En dépit d'une augmentation importante du pourcentage d'absorption (jusqu'à 50 %), ce phénomène ne peut contrebalancer la perte et le contenu de l'orga-

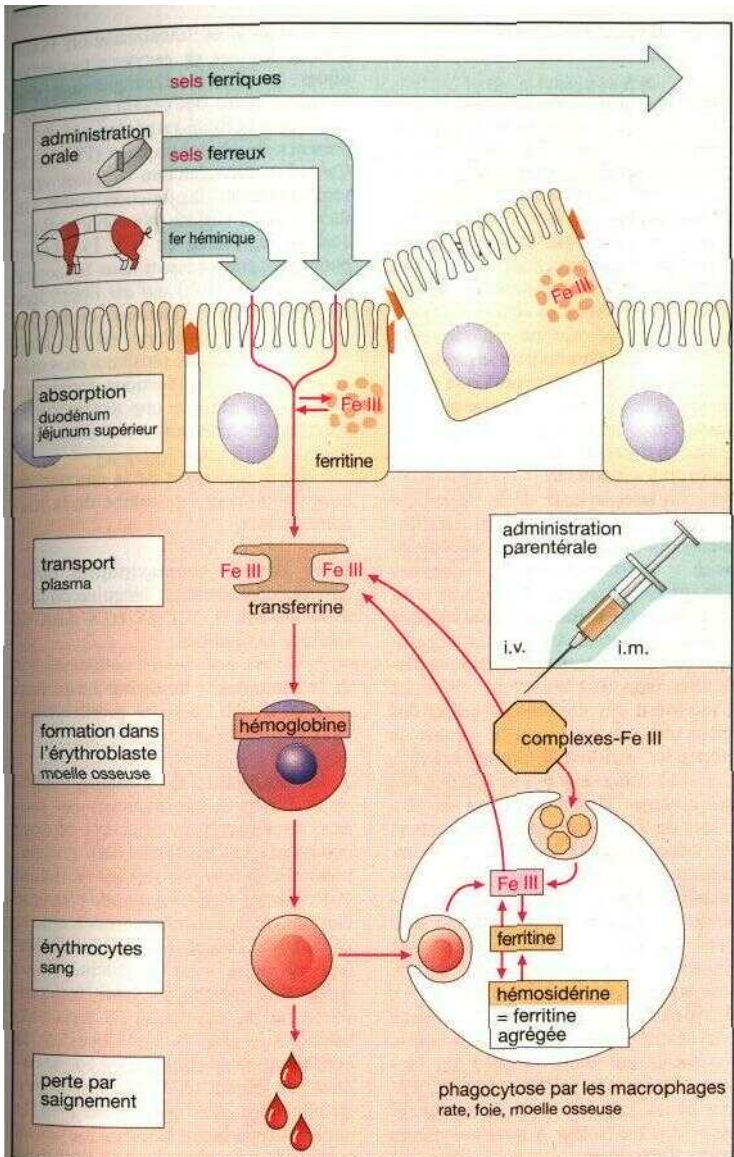
nisme en fer diminue. Le manque de fer entraîne une altération de la synthèse d'hémoglobine : **anémie par carence en fer** (p. 138).

**Le traitement** de choix (après identification et suppression de l'origine du saignement) est l'**administration orale de composés ferreux** par ex. de sulfate de fer (dose journalière 100 mg de fer, correspondant à environ 300 mg de  $\text{FeSO}_4$ , répartie en plusieurs prises). Le remplissage du stock de fer peut réclamer des mois. L'administration orale a cependant l'avantage de rendre impossible une surcharge en fer de l'organisme, dans le cas où les muqueuses sont intactes, à cause de la relation entre l'absorption et les besoins (blocage muqueux).

*Effets secondaires.* Les troubles gastro-intestinaux les plus fréquents (constipation, diarrhée, douleur abdominale) nécessitent une prise au moment des repas, bien que l'absorption soit plus élevée dans un estomac vide.

*Interactions médicamenteuses.* Les antiacides inhibent l'absorption du fer. L'association avec l'acide ascorbique (vitamine C) pour protéger  $\text{Fe}^{2+}$  de l'oxydation en  $\text{Fe}^{3+}$  est en théorie ingénieuse, mais pas indispensable en pratique.

**L'administration parentérale** sous forme de **composés ferriques** n'est envisagée que lorsque le traitement oral n'est pas possible. Elle présente un danger de surdosage avec dépôt de fer dans les tissus (**hémosidrose**). La capacité de liaison de la transferrine est limitée et le fer libre sous forme  $\text{Fe}^{3+}$  est toxique. C'est pourquoi on utilisera des formes complexées du fer, les atomes de fer seront transférés à la transferrine soit directement, soit après phagocytose par les macrophages de telle sorte que le fer parvienne jusqu'aux réserves de ferritine. Les *effets secondaires* possibles sont : en injection i.m. : douleur au site d'injection et coloration de la peau ; en injection i.v. : fièvre, chute de pression et choc anaphylactique.



A. Possibilités d'administration du fer et son devenir dans l'organisme

## Prophylaxie et traitement des thromboses

Après la lésion d'un vaisseau, le système de coagulation est activé afin de constituer à l'aide des thrombocytes et des molécules de fibrine un « bouchon » qui bouche la plaie et permet le retour à une circulation normale. La formation sans nécessité d'un caillot dans un vaisseau, c'est-à-dire une **thrombose**, peut constituer un danger mortel : si le thrombus se forme à partir des lésions athéromateuses d'une artère coronaire, un infarctus peut se produire ; formé dans une veine profonde de la jambe, il peut se détacher, être emporté jusqu'aux artères pulmonaires et donner naissance à une embolie pulmonaire en les bloquant.

La **prophylaxie** de la thrombose est réalisée en utilisant des médicaments qui *diminuent la coagulation du sang* : **coumariniques** et **héparines** (A). À côté de cela, on cherchera à *inhiber* avec l'**acide acétylsalicylique** l'*agrégation des plaquettes*, qui participe à la formation du thrombus, en particulier dans les artères (p. 148). Le **traitement** des thromboses utilise des molécules qui détruisent la « trame de fibrine » : les **fibrinolytiques** (p. 146).

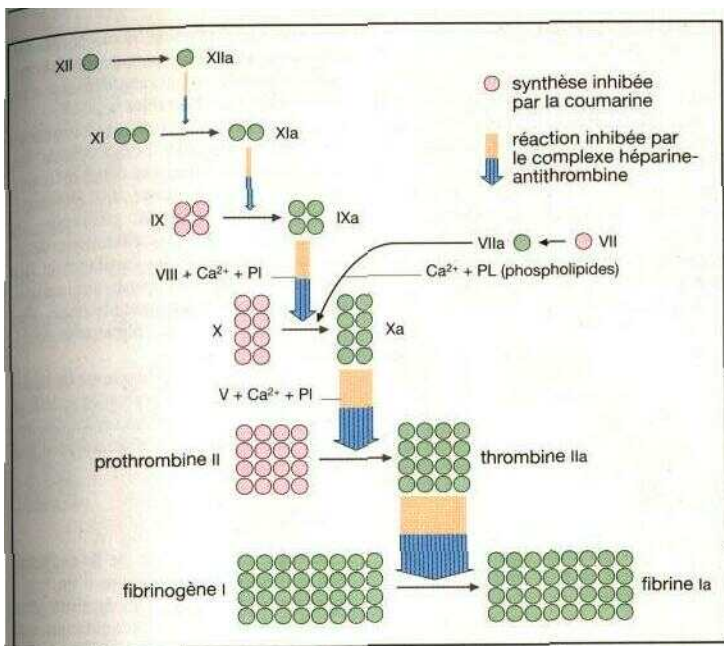
(A) montre une vue d'ensemble du **système de coagulation** et des cibles de l'action des coumariniques et de l'héparine. La cascade de la coagulation peut être déclenchée par deux voies distinctes (B). 1. À l'intérieur des vaisseaux aux emplacements qui ne sont pas recouverts d'endothélium, par transformation du facteur XII en facteur activé XIIa (système intrinsèque). 2. Sous l'influence d'une lipoprotéine provenant des tissus (thrombokinasé tissulaire) par transformation du facteur VII en facteur VIIa (système extrinsèque). Les deux voies se rejoignent au niveau du facteur X pour une même portion terminale.

Les **facteurs de coagulation** sont des molécules protéiques. « **Activation** » signifie pour la plupart coupure

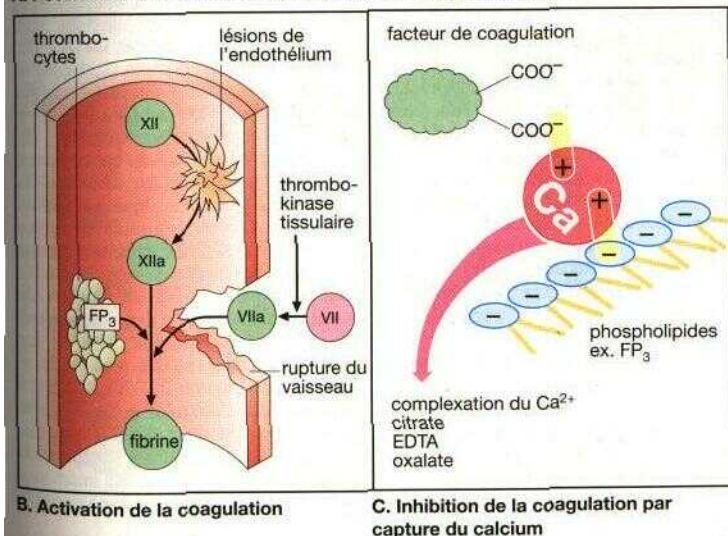
de fragments et transformation (sauf pour la fibrine) en enzymes **protéolytiques** (*protéases*). Quelques-uns des facteurs activés ont besoin pour manifester leur activité protéolytique de la présence de phospholipides (PL) et de  $\text{Ca}^{2+}$ . Les ions calcium réalisent vraisemblablement la jonction entre un facteur et la surface phospholipidique comme représenté en (C). Les phospholipides sont présents dans le facteur plaquettaire 3 (FP<sub>3</sub>) qui est libéré lors de l'agrégation plaquettaire, et dans la thrombokinasé tissulaire (B). L'activation successive de plusieurs enzymes aboutit à ce que les réactions initiales se développent comme une avalanche et conduisent finalement à une formation massive de fibrine.

Le déroulement de la cascade de coagulation peut être inhibé de la manière suivante :

1. les **dérivés coumariniques** diminuent la concentration sanguine en facteurs inactifs II, VII, IX et X dont ils inhibent la synthèse ;
2. le complexe héparine-antithrombine III abolit l'activité protéolytique des facteurs activés ;
3. les **chélateurs du calcium** empêchent l'activité enzymatique des facteurs dépendants du calcium ; ce sont des substances contenant des groupes  $\text{COO}^-$  qui lient les ions calcium (C) : **citrate** et **EDTA** (acide éthylène diamine tétra-acétique) forment avec le calcium des complexes solubles, l'**oxalate** précipite avec le calcium sous forme de complexe insoluble. La complexation du calcium n'est pas utilisable sur le plan thérapeutique, car la concentration de calcium doit être diminuée de façon tellement importante qu'elle n'est plus compatible avec la survie (hypocalcémie tétanique). Ces composés ne seront donc utilisés (*pat ex.* sous forme de sels sodiques) que pour bloquer la coagulation du sang en dehors de l'organisme.



### A. Possibilités d'inhibition des réactions de la coagulation in vivo





## Dérivés coumariniques (A)

La **vitamine K** active dans le foie la fixation d'un groupement carboxyle sur les résidus glutamiques des précurseurs des facteurs II, VII, IX et X ; les groupements COOH sont indispensables à la fixation aux phospholipides par l'intermédiaire du calcium (p. 142). Il existe différents dérivés de la vitamine K d'origine distincte : vitamine K<sub>1</sub> (phytoménadione) dans les plantes, vitamine K<sub>2</sub> issue des bactéries de l'intestin, vitamine K<sub>3</sub> (ménadione) produite par synthèse chimique. Toutes sont hydrophobes et nécessitent les acides biliaires pour être absorbées.

**Anticoagulants oraux.** Les **4-hydroxy-coumarines** de structure proche de celle de la vitamine K participent comme « fausse vitamine K » dans ces réactions et bloquent la synthèse des facteurs dépendants de la vitamine K.

Les coumariniques sont bien absorbés après administration orale. Leur durée d'action est très variable. La synthèse des facteurs de la coagulation dépend du rapport des concentrations entre la vitamine K et les coumariniques existant dans les cellules du foie. La dose nécessaire pour obtenir une inhibition suffisante de la coagulation doit être ajustée pour chaque patient individuellement (contrôle par le temps de Quick). Finalement, le malade ne doit plus changer de façon importante son alimentation en légumes verts (changement de la concentration de vitamine K), ne doit pas prendre des médicaments supplémentaires modifiant l'absorption ou l'élimination du coumarinique (changement de concentration du coumarinique) ou bien ne doit pas provoquer une inhibition de la fonction des plaquettes par la prise d'aspirine.

L'effet **indésirable le plus important** est un **saignement**. Dans ce cas, l'effet des coumariniques peut être antagonisé par l'administration de vitamine K<sub>1</sub> ; la capacité de coagulation du sang n'est cependant restaurée qu'après des heures ou des jours lorsque la reprise de la synthèse hépatique a permis d'aboutir à une élévation suffisante de la concentration plasmatique des facteurs de coagula-

tion. En cas d'urgence, il est nécessaire d'apporter les facteurs manquants (par ex<sup>6</sup> par une transfusion de sang frais, ou d'un concentré de prothrombine).

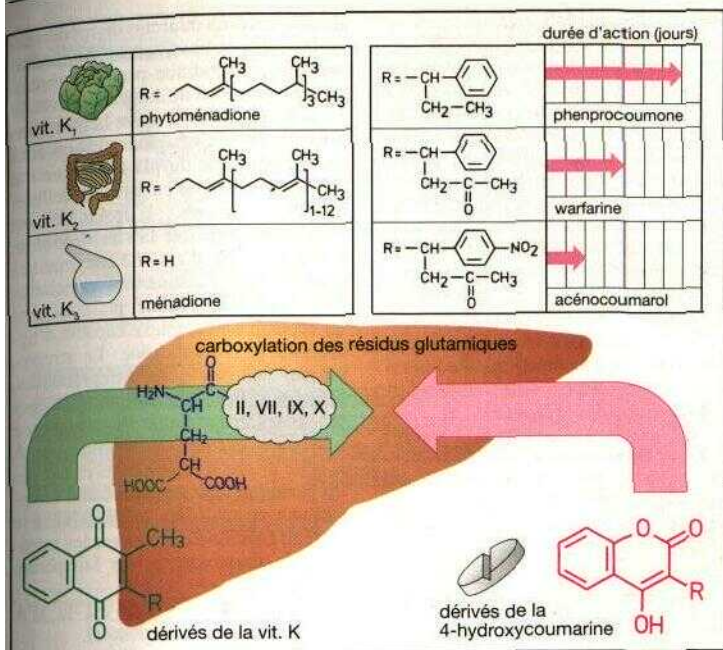
Parmi les autres effets secondaires notables on peut citer : des nécroses hémorragiques de la peau au début du traitement ainsi qu'une chute des cheveux-administrés pendant la grossesse, ils peuvent provoquer des altérations de la formation des os et des cartilages et des lésions cérébrales (à cause des saignements) ; on peut également observer, plus rarement, un risque de saignement rétro-placentaire.

Compte tenu de l'étroitesse de la fenêtre thérapeutique et du problème délicat des interactions médicamenteuses, les anticoagulants oraux ne sont aujourd'hui que rarement employés.

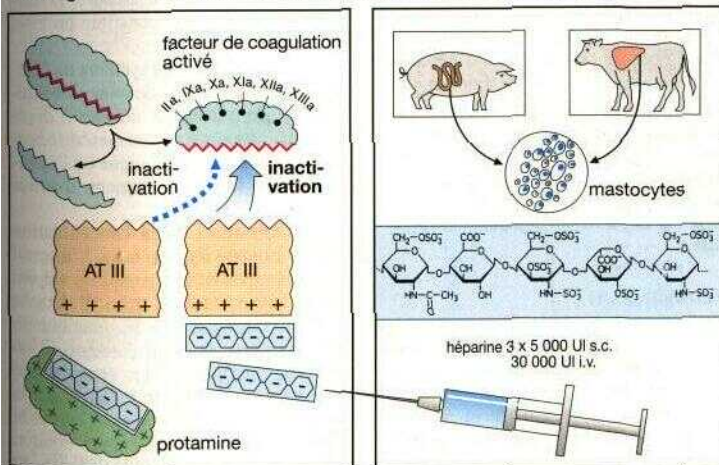
## Héparine (B)

L'activation d'un facteur de la coagulation correspond à l'hydrolyse d'un fragment protéique par un facteur situé plus haut dans la cascade de la coagulation, qui permet de libérer le site actif de l'enzyme. Ce phénomène peut être de nouveau inactivé par un moyen physiologique sous l'action de l'**antithrombine III** (AT III, une des glycoprotéines circulant dans le plasma). L'héparine inhibe la coagulation en augmentant d'un facteur 1 000 la vitesse d'action de l'antithrombine III. L'héparine est stockée en même temps que l'histamine dans les vésicules des mastocytes. Son rôle physiologique est mal connu. L'héparine utilisée dans le domaine thérapeutique est extraite d'intestin de porc ou de poumon de veau. Les molécules d'héparine sont des chaînes de sucres aminés portant des groupements COO<sup>-</sup> et SO<sub>3</sub><sup>-</sup>, contenant 10 à 20 des unités représentées en (B) (poids moléculaire moyen environ 20 000). L'activité inhibitrice de la coagulation est différente selon la longueur de la chaîne. Pour standardiser, l'activité d'une préparation d'héparine est donnée en unité internationale (UI) par comparaison avec une préparation de référence.

Les nombreuses charges négatives sont importantes à plusieurs points de



### A. Antagonistes de la vitamine K, de type coumarinique, et vitamine K



### B. Héparine : origine, structure et mécanisme d'action

vue : 1. elles empêchent le passage à travers les membranes : l'héparine est inactive après administration orale ou cutanée et doit être injectée ; 2. leur interaction avec des charges positives des résidus lysine est utile à la formation du complexe avec AT III ; 3. elles permettent la liaison de l'héparine à son inhibiteur (antidote), la **protamine** (une protéine polycationique du sperme du saumon).

Lors de saignements dus à l'héparine, l'injection de protamine suffit à bloquer immédiatement l'action de l'héparine.

Un autre effet secondaire à citer est l'apparition de réactions allergiques avec, entre autres, une tendance à l'aggrégation des plaquettes et à la thrombopénie (cliniquement : thromboses et saignements).

Pour la prophylaxie des thromboses, il suffit d'une faible dose de 5 000 UI, 2 à 3 fois par jour en injection sous-cutanée. *L'héparine de petit poids moléculaire* (poids moléculaire moyen environ 5 000) a une durée d'action plus longue et ne doit être administrée qu'une fois par jour (certoparine, dalteparine, enoxaparine, reviparine, tinzaparine).

Le risque de saignement est si faible pour de petites doses d'héparine qu'il est déjà possible de faire la première injection deux heures avant une opération. Pour empêcher la croissance des caillots au niveau d'une thrombose déjà constituée, il est nécessaire d'utiliser des doses journalières plus importantes d'héparine en injection intraveineuse.

### Fibrinolyse (A)

La fibrine provient du fibrinogène par coupure de deux oligopeptides sous l'action protéolytique de la thrombine (facteur lia). Les molécules de fibrine polymérisent pour former un réseau. Celui-ci peut être découpé en fragments solubles par une enzyme endogène la **plasmin**. La plasmin dérive d'un précurseur inactif, le **plasminogène** par coupure d'un fragment protéique. Pour dissoudre les thrombi (par exemple

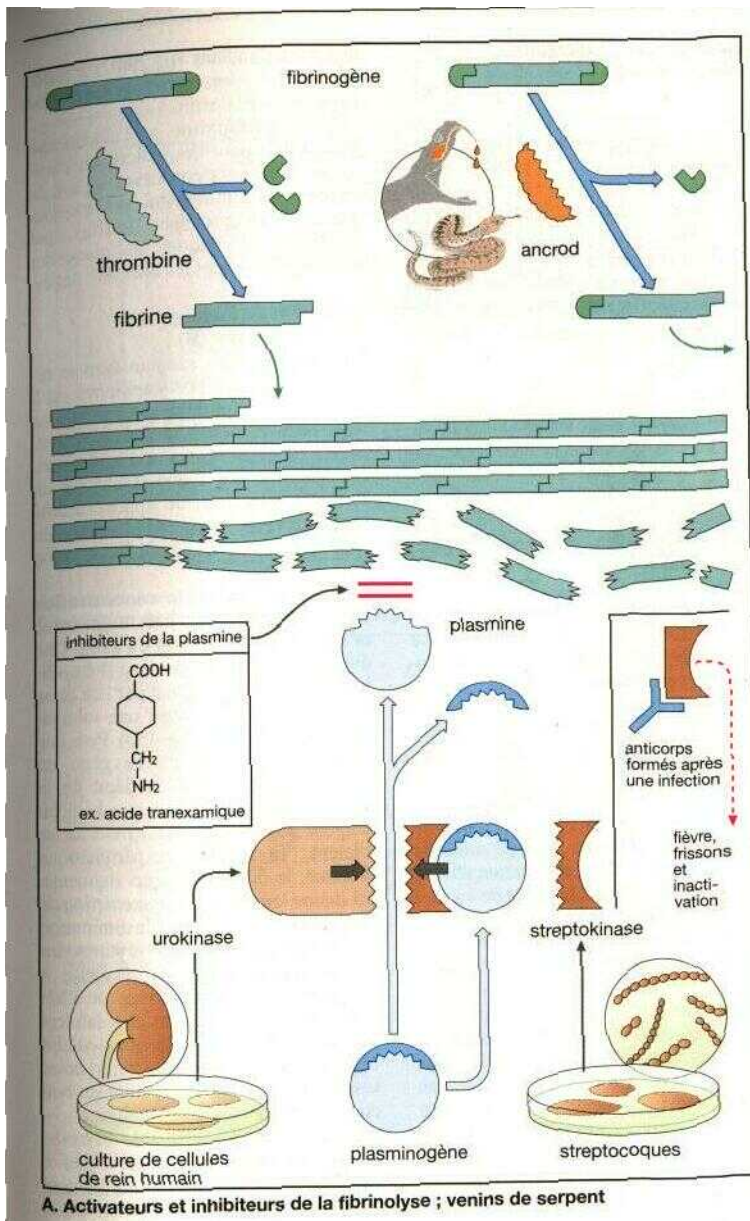
dans le cas d'un infarctus du myocarde), on injectera de l'**activateur du plasminogène**. La condition pour une thrombolyse réussie est de donner l'activateur aussitôt que possible après la formation du thrombus. L'**urokinase** est un activateur endogène du plasminogène, peut être extrait de cultures de cellules rénales humaines. L'urokinase est mieux supportée que la **streptokinase**. Celle-ci n'a pas d'activité enzymatique propre ; c'est à la suite de l'association avec une molécule de plasminogène qu'apparaît un complexe capable d'hydrolyser le plasminogène. La streptokinase, dérivée de streptocoques demeure malgré tout une protéine bactérienne. Ceci explique l'apparition de fréquentes réactions anaphylactiques. À la suite d'infections antérieures par des streptocoques, des anticorps anti-streptokinase peuvent être présents dans le plasma. Leur interaction avec les molécules de streptokinase leur fait perdre toute activité.

Un autre activateur est le **tPA** (*tissue plasminogen activator*).

Le fait que les fibrinolytiques, comme on pouvait s'y attendre, favorisent les saignements constitue un effet secondaire indésirable.

L'inactivation du système de fibrinolyse peut être réalisée avec des **inhibiteurs de plasmin** comme l'*acide S.-aminocaproïque*, *p.-aminoinéthyl-brizoïque*, *Yacide tranexamique* ou *Yaprotinine* qui inhibe également d'autres protéases.

**Diminution de la concentration de fibrinogène dans le sang.** L'**ancrod** est un composant du venin d'un serpent malais vivant dans les trous. Il détache du fibrinogène par voie enzymatique un seul fragment, donnant naissance à un composé inutilisable. La coagulabilité du sang diminue en même temps que la concentration de fibrinogène. Comme le fibrinogène (poids moléculaire environ 340 000) contribue à la viscosité du sang, on aboutit également à une amélioration de la fluidité du sang. On espère pouvoir utiliser ces deux effets dans certaines anomalies de l'hémostase.



## Inhibition de l'agrégation plaquettaire (A)

Dans le lit artériel, les thrombi se composent principalement d'agrégats plaquettaires ; en effet, les plaquettes sanguines se déposent facilement au niveau des lésions d'athérosclérose des vaisseaux du cerveau ou de la circulation cardiaque ; il se produit un infarctus cardiaque ou cérébral. **L'acide acétylsalicylique** (AAs, p. 196) inhibe l'agrégation des plaquettes. Le *groupe ment acétyl*, labile, se fixe de façon covalente à la cyclooxygénase plaquettaire et inhibe de façon irréversible cette enzyme et la synthèse de thromboxane  $A_2$  (p. 194). Le **thromboxane  $A_2$**  libéré provoque deux événements, favorables à l'hémostase dans le cas d'une lésion vasculaire mais néfastes en cas d'athérosclérose, l'agrégation des plaquettes et le rétrécissement des vaisseaux.

La synthèse de **prostacycline**, un antagoniste endogène du thromboxane est inhibée en même temps. La prostacycline est formée dans les *cellules endothéliales* sous l'action de la cyclooxygénase (p. 194). Les cellules endothéliales peuvent cependant remplacer la cyclooxygénase inactivée via une nouvelle synthèse de l'enzyme, tandis que celle-ci n'est pas possible dans les plaquettes dépourvues de noyau. L'effet d'une acétylation unique persiste ainsi durant la durée de vie des plaquettes (environ une semaine). Une inhibition préférentielle de la synthèse de thromboxane peut être obtenue par l'administration d'AAS en dose plus faible (30.300 mg/j).

**Indications** : prévention d'un infarctus du myocarde, par ex dans le cas d'une angine de poitrine instable, ou bien après un infarctus (prévention d'une récurrence), prévention d'un accident cérébral en cas d'altérations du débit sanguin cérébral. **Effets indésirables** : ils dérivent de la propriété principale de l'aspirine : risque d'hémorragie (hémorragies cérébrales !), et également de l'inhibition de la synthèse

de prostaglandines (p. 196) : c'est-à-dire lésions des muqueuses de l'estomac et de l'intestin.

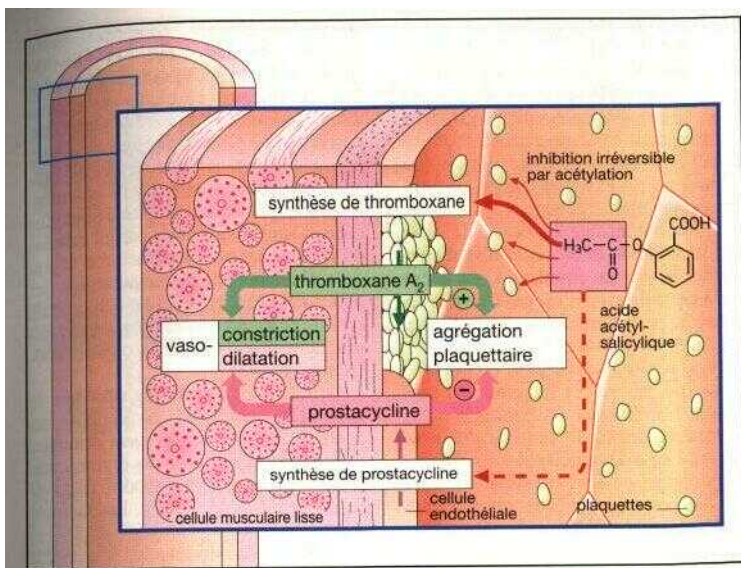
**La triclopidine et l'abciximab** sont utilisés pour des indications particulières ; ils interfèrent avec un site de fixation du fibronogène sur les plaquettes (glycoprotéine IIb/IIIa), par l'intermédiaire duquel les plaquettes peuvent être reliées les unes aux autres

## Inhibition de l'agrégation des érythrocytes (B)

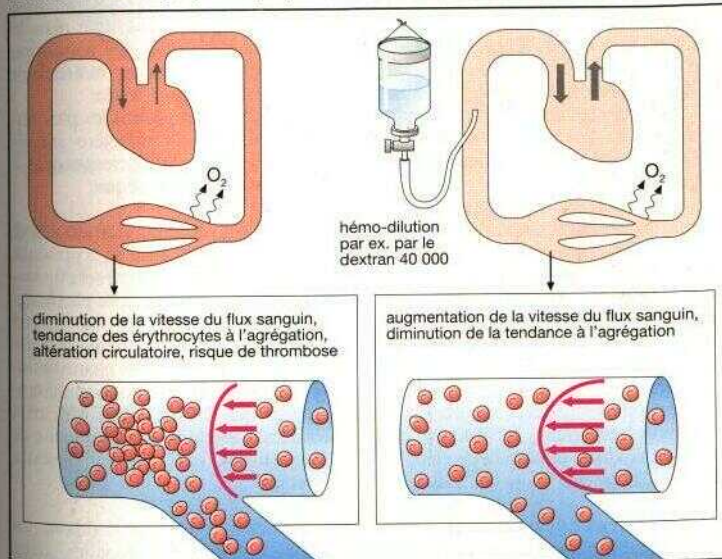
La vitesse du flux sanguin dans la région des veinules post-capillaires est à son niveau le plus faible, ce qui entraîne dans cette zone une tendance particulière des érythrocytes à l'agrégation. On aboutit alors à une stagnation du flux (stase) et donc un apport insuffisant d'oxygène. Une faible vitesse du flux sanguin favorise aussi la formation d'un thrombus.

En diminuant la concentration des érythrocytes on peut augmenter la vitesse de circulation du sang. Une dilution significative du sang (**hémodilution**) peut être obtenue par une prise de sang et un échange par une solution remplaçant le plasma (p. 150). Pour que l'approvisionnement en oxygène du tissu demeure correct en dépit de la dilution du sang, il faut que le débit sanguin augmente : les vaisseaux se dilatent, la résistance périphérique diminue, le débit cardiaque augmente. En même temps que l'augmentation de la vitesse du flux sanguin, la diminution de la concentration des érythrocytes contribue à diminuer la tendance à l'agrégation. Les **indications** de l'hémodilution sont : troubles circulatoires sévères des jambes, accident vasculaire cérébral, prévention de la thrombose. Ce traitement réclame un cœur en bon état et pouvant subir une surcharge.

Il est parfois souhaitable de modifier la déformabilité des érythrocytes et par là même la fluidité du sang à l'aide de la **pentoxyfilline**. Ce produit a une utilité avérée dans le cas des obstructions artérielles de la jambe (claudication intermittente).



#### A. Inhibition de l'agrégation plaquettaire par l'acide acétylsalicylique



#### B. Inhibition de l'agrégation des érythrocytes par dilution du sang au moyen de substituts de plasma



**Substituts du plasma**

Une perte de sang importante peut entraîner une défaillance circulatoire ou choc, susceptible de mettre en danger la vie du patient. Le danger provient moins de la perte des érythrocytes, c'est-à-dire du transport d'oxygène que de la diminution du volume sanguin.

Pour remédier au risque de choc hypovolémique, il est nécessaire d'augmenter le volume circulant. Dans le cas où la perte de sang n'est pas trop importante, la perfusion d'une solution d'un substitut du plasma est suffisante. Le plasma sanguin se compose en principe d'eau, de sels et des protéines plasmatiques. Un substitut du plasma n'a pas cependant besoin de contenir des **protéines**. Les **macromolécules** (colloïdes) conviennent comme **substitut** car elles ont des propriétés voisines de celles des protéines plasmatiques : 1. elles *diffusent mal hors du lit vasculaire* et sont *difficilement filtrées au niveau glomérulaire*, 2. elles lient les sels dissous et l'eau en raison de leurs *propriétés de colloïdes osmotiques*. Elles sont donc capables d'assurer pendant de nombreuses heures un remplissage durable du système circulatoire. D'un autre côté, les colloïdes doivent pouvoir malgré tout être complètement éliminés par l'organisme.

Comparés au sang total ou au plasma, les substituts du plasma ont plusieurs *avantages* : ils sont d'une utilisation plus aisée et moins onéreuse, plus faciles à stocker, et ne contiennent aucun virus susceptible de provoquer une infection comme le HIV ou le virus de l'hépatite B.

Trois colloïdes sont utilisés aujourd'hui comme succédanés du plasma : deux polysaccharides, le dextran ou l'amidon modifié, et un polypeptide, la gélatine.

Le **dextran** est un polymère d'origine bactérienne composé de molécules de glucose enchaînées en 1 → 6 (au lieu de 1 → 4 comme normalement). Les substituts de plasma disponibles sur le marché contiennent des solutions de

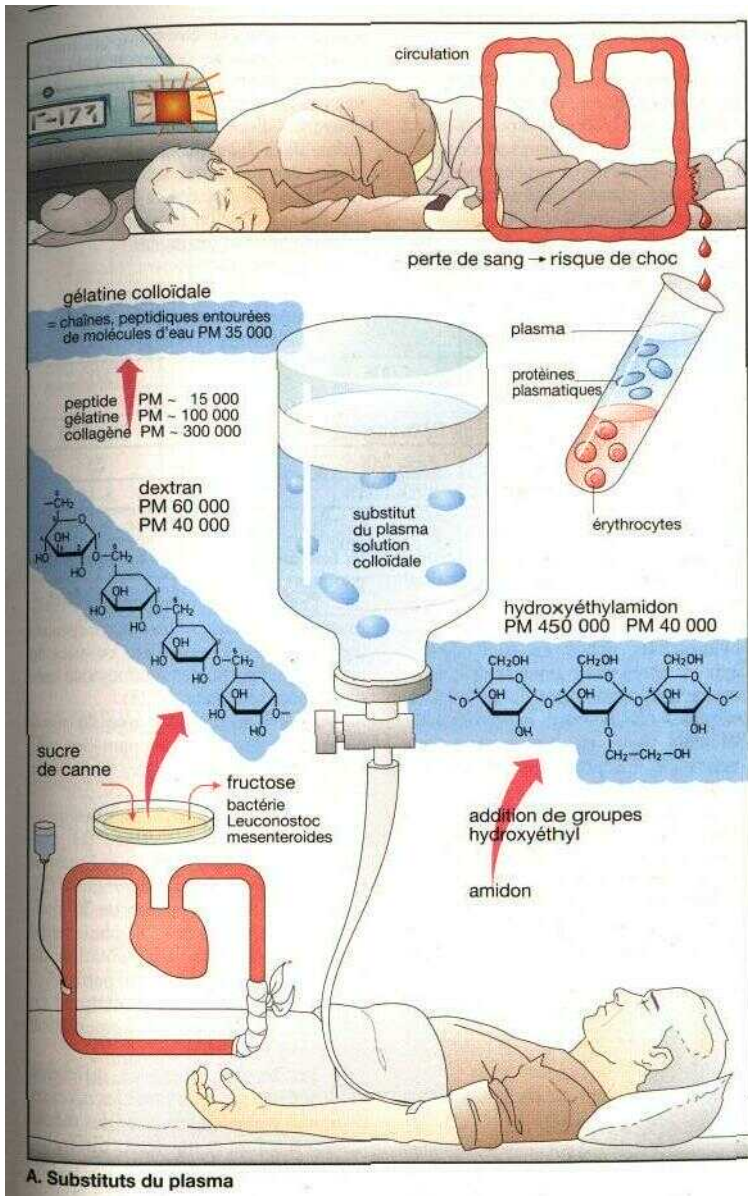
masse moléculaire comprises entre 60000 (**dextran 60**) et 40000 (**dextran 40 de petit poids moléculaire D.**). La longueur de chaîne de chaque molécule varie cependant de façon importante. Les plus petites des molécules de dextran peuvent encore être filtrées au niveau glomérulaire et sont lentement éliminées par le rein ; les molécules plus grosses sont phagocytées par les cellules du système réticulo-endothélial et dégradées. En dehors de la compensation des pertes de sang, les solutions de dextran servent également à des opérations d'hémodilutions dans certains troubles circulatoires (p.148).

Il faut également signaler que le dextran de petit poids moléculaire, au contraire du dextran 60, peut diminuer directement la tendance des érythrocytes à l'aggrégation par une modification de leurs propriétés de surface. Pendant une administration de longue durée, et compte tenu de l'élimination plus rapide des petites molécules par le rein, les molécules de grande taille s'accumulent de telle sorte que se constitue dans le sang au cours du temps une population de molécules de masse moléculaire moyenne toujours plus élevée.

Les effets secondaires les plus importants dérivent du caractère antigénique des dextrans et correspondent à une **réaction anaphylactique**.

**L'hydroxyéthylamidon** est dérivé de l'amidon. Compte tenu de la présence des groupes hydroxyéthyl, il sera hydrolyse plus lentement et persiste plus longtemps dans le sang que ne le fait l'amidon. L'hydroxyéthylamidon possède les mêmes propriétés pharmacologiques et les mêmes utilisations thérapeutiques que les dextrans. Un effet secondaire particulier est la survenue de démangeaisons qui peuvent persister longtemps.

**Gélatine** : elle se compose de chaînes peptidiques hydrophiles, dérivées du collagène. Elle est utilisée comme succédané plasmatique mais cependant pas pour une hémodilution dans le cas de troubles circulatoires.



## Hypolipidémiants

Les triglycérides et le cholestérol sont des composants essentiels de l'organisme. Les triglycérides représentent en particulier une forme de réserve énergétique. Le cholestérol est, entre autres, nécessaire comme constituant des membranes biologiques. Ces deux lipides sont insolubles dans l'eau et doi-

vent, pour pouvoir être transportés dans les milieux aqueux, comme le sang et la lymphe, être enveloppés. Dans ce but, des petites quantités de lipides sont recouvertes d'une couche de phospholipides, dans laquelle sont en plus enfouies des protéines, les lipoprotéines (A). Selon la quantité et la proportion des lipides et selon la nature de l'ann protéine on peut distinguer :

	Site de formation	Densité	Durée de vie dans le plasma (h)	Diamètre nm
Chylomicron	épithélium intestinal	< 1,006	0,2	500
VLDL	foie	0,95-1,006	3	100-200
LDL	(sang)	1,006-1,063	50	25
HDL	foie	1,063-1,210		5-10

### Métabolisme des lipoprotéines.

Les cellules de l'épithélium intestinal délivrent les lipides absorbés principalement dans la lymphe, sous forme de chylomicrons riches en triglycérides. Ceux-ci, après avoir contourné le foie, parviennent ainsi dans la circulation sanguine, où ils vont approvisionner différents tissus en acides gras sous l'action de la lipoprotéine lipase des cellules endothéliales. Les particules résiduelles parviennent au foie et lui fournissent le cholestérol contenu dans les aliments.

Le foie couvre en grande partie ses besoins en cholestérol (~ 60 % par une synthèse de novo à partir de l'acétyl-CoA. La vitesse de synthèse est contrôlée au niveau de la transformation de l'hydroxy-méthyl-glutaryl-CoA (HMG-CoA) en acide mévalonique (155A) sous l'action d'une réductase, l'HMG-CoA réductase.

Le foie a besoin de cholestérol pour la formation des VLDL et la synthèse des acides biliaires. Les VLDL riches en triglycérides seront libérées dans le sang et fournissent, comme les chylomicrons, des acides gras aux autres tissus. A côté de cela on trouve les LDL qui retournent

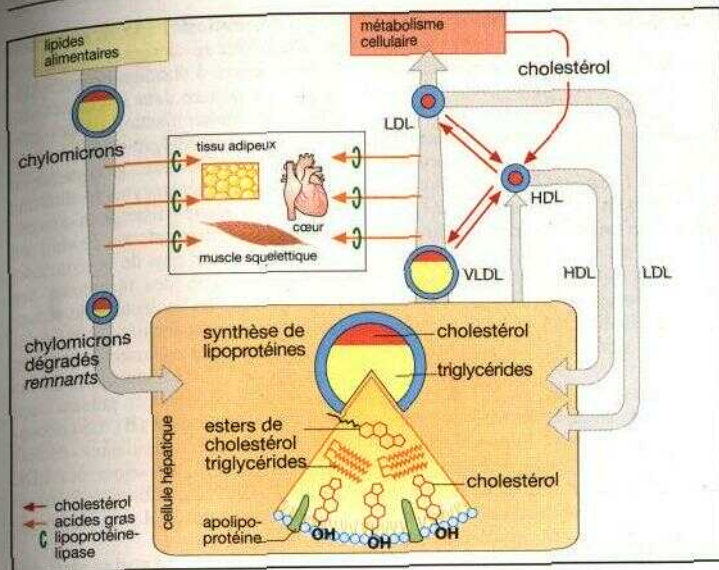
au foie ou alimentent les tissus extra-hépatiques en cholestérol.

Les LDL contiennent l'apolipoprotéine B 100, qui se lie aux récepteurs membranaires et permet aux cellules de capturer ces particules (endocytose médiée par un récepteur, p. 27).

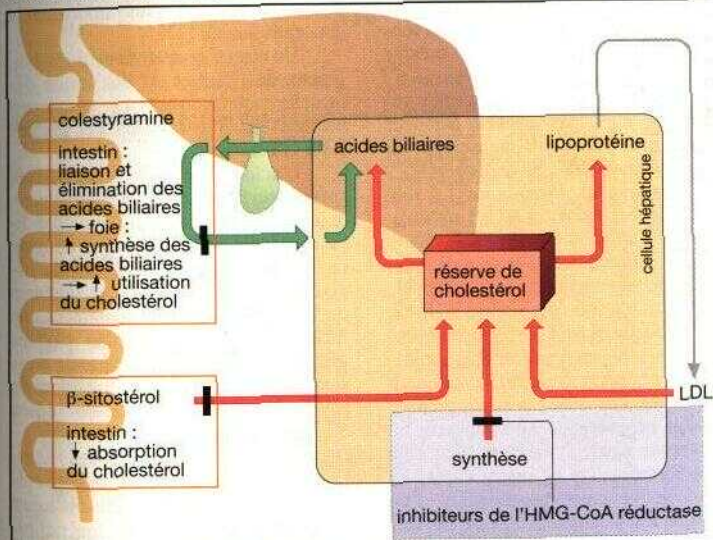
Les HDL ont pour rôle de récupérer le cholestérol provenant des cellules et de le retransférer des tissus vers le foie.

Les **hyperlipoprotéïnémies** peuvent être d'origine génétique (H. primaire) ou être dues à une suralimentation ou à une maladie métabolique (H. secondaire). Une élévation de la concentration sanguine de LDL-cholestérol s'accompagne d'une augmentation du risque d'athérosclérose, en particulier lorsque la concentration d'HDL est en même temps diminuée (augmentation du rapport LDL/HDL).

**Traitement.** Il existe différents médicaments pour diminuer les niveaux de lipides plasmatiques, avec des mécanismes d'action et des effets différents sur les LDL (cholestérol) et les VLDL (triglycérides). Ils sont indiqués pour le traitement d'une hyperlipoprotéïnémie primaire. Dans le cas d'une H. secon-



### A. Métabolisme des lipoprotéines



### B. Métabolisme du cholestérol dans la cellule hépatique et hypolipidémiants

daire on doit d'abord chercher à diminuer les lipides plasmatiques par un régime ou par le traitement de la maladie sous-jacente.

**Molécules actives (B).** La *colestyramine* et le *colestipol* sont des résines échangeuses d'anions, non absorbables. Elles lient les acides biliaires dans l'intestin inhibant ainsi leur réabsorption et stimulent donc indirectement leur formation. La cellule hépatique pourvoit à ses besoins accrus grâce à une augmentation de l'expression de l'HMG-CoA réductase et des récepteurs des LDL (rétrocontrôle négatif),

Aux doses nécessaires (3 x 10-15g/j) les résines provoquent des troubles intestinaux. Elles empêchent l'absorption de graisses et des vitamines liposolubles (A, D, E, K). Dans l'intestin, elles absorbent certains médicaments comme les glycosides cardiaques, les antivitamines K et les diurétiques et diminuent ainsi leur biodisponibilité. La constipation sauleuse des résines échangeuses d'ions est ressentie par l'utilisateur comme très désagréable.

Le  $\beta$ -sitostérol est un stéroïde végétal qui n'est pas absorbé par voie orale et peut à dose suffisante empêcher l'absorption entérale du cholestérol.

Les statines, *lovastatine* (L), *simvastatine* (S), *pravastatine* (P) et *fluvastatine* (F) inhibent l'HMG-CoA réductase. Chacune de ces quatre molécules comporte une chaîne latérale semblable au substrat physiologique de l'HMG-CoA réductase (A). L et S existent sous forme lactone, qui est absorbée rapidement après prise orale, est extraite en proportion importante lors du premier passage hépatique et y est convertie en métabolite actif. P et F existent déjà sous forme active et seront captés de façon active par l'intermédiaire d'un transporteur d'anion spécifique des cellules hépatiques (servant à la captation des acides biliaires dans le sang et utilisé également pour l'absorption sélective de l'a-amanitine un poison de

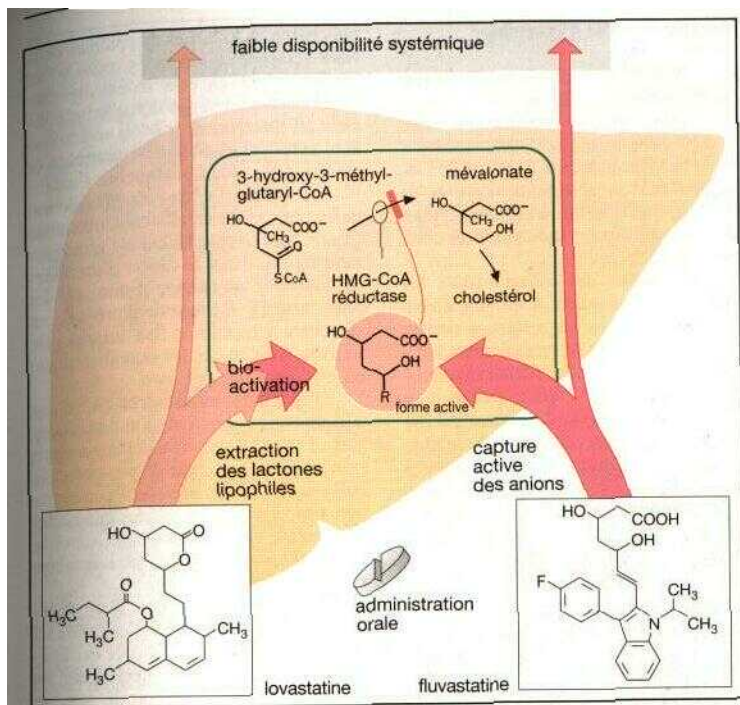
l'amanite phalloïde) (A). L'extractin hépatique élevée, désignée en général sous le terme d'élimination présynaptique, est utilisée dans le cas des statines pour limiter l'action de ces ordits sur le foie. Malgré l'inhibition de l'HMG-CoA réductase, le contenu en cholestérol des hépatocytes ne diminue pas car, lors d'une baisse de la concentration de cholestérol, se produit une compensation (en plus de la réductase) une augmentation des récepteurs des LDL. Comme les molécules de réductase nouvellement formées sont également bloquées en présence de statines l'hépatocyte couvre l'ensemble de ses besoins en cholestérol en puisant celui des LDL plasmatiques (B). La concentration des LDL circulantes décroît ainsi que la durée de séjour des LDL dans le plasma, ce qui diminue le risque d'oxydation en une LDL oxydée favorisant l'athérosclérose.

En associant une Statine avec une résine échangeuse d'ions, on peut diminuer de façon encore plus importante, la concentration de LDL.

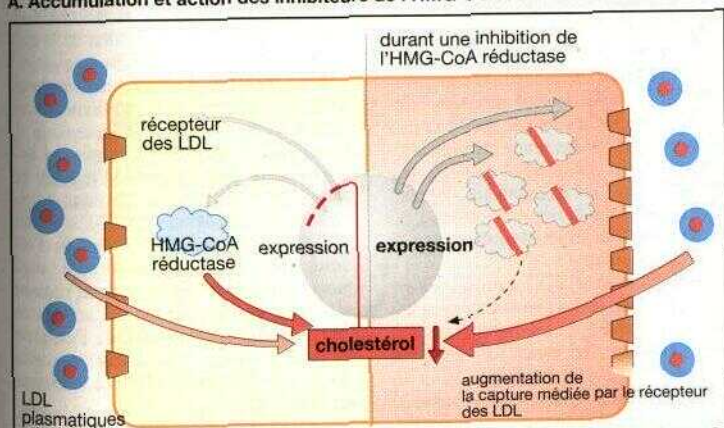
Un effet secondaire rare mais dangereux des statines est une lésion des muscles squelettiques. Le risque est accru en cas d'association aux fibrates (voir ci-dessous).

L'acide nicotinique et ses dérivés (*pyridylcarbinol*, *xanthinol-nicotinate*, *acipimox*) activent la lipoprotéine lipase endothéliale et diminuent de cette façon principalement le niveau de triglycérides. Parmi les effets secondaires on observe au début du traitement une dilatation vasculaire médiée par les prostaglandines (flush  $\rightarrow$  chute de pression sanguine), qui peut être bloquée par l'administration de faibles doses d'acide acétylsalicylique.

Le *clofibrate* et ses dérivés (*béza-fibrate*, *étofibrate*, *gemfibrozil*) diminuent les concentrations plasmatiques de lipides par un mécanisme mal défini. Ils peuvent entre autres provoquer des altérations hépatiques et des lésions des muscles squelettiques (myalgies, myopathies, rhabdomyolyse).



A. Accumulation et action des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase dans le foie



B. Régulation de la quantité d'HMG-CoA réductase et du nombre des récepteurs des LDL par le contenu cellulaire en cholestérol



## Diurétiques : vue d'ensemble

Les diurétiques (saliurétiques) déclenchent une augmentation de l'émission d'urine (diurèse). Au sens strict, il s'agit de substances qui agissent directement sur les reins. Principalement en raison de l'inhibition de la réabsorption d'eau et de NaCl, ils augmentent l'émission d'urine.

Les principales **indications** des diurétiques sont :

**Résorption des œdèmes (A)** : les œdèmes correspondent à un gonflement des tissus dû à une augmentation de leur contenu en liquide, essentiellement localisé dans l'espace extracellulaire (volume interstitiel). Après administration d'un diurétique, le volume du plasma décroît par suite de l'augmentation de l'élimination rénale d'eau et de sel, le sang est « condensé ». La conséquence est une augmentation de la concentration des protéines du sang et par là-même de la pression osmotique. La présence dans le lit capillaire de cette force qui attire les liquides, augmente le passage du liquide des tissus dans la circulation. C'est ainsi que le fluide tissulaire décroît et que disparaît l'œdème. La diminution du volume plasmatique et du volume interstitiel conduit à une réduction du volume extracellulaire (VEC). Selon les symptômes de la maladie, on utilisera : les thiazidiques, les diurétiques de l'anse, les antagonistes de l'aldostérone, les osmodiurétiques.

**Baisse de la tension artérielle** : les diurétiques constituent les médicaments de choix pour diminuer une pression artérielle élevée (p. 306). Déjà à doses faibles, ils diminuent les résistances périphériques (sans diminution notable de l'espace extracellulaire) et diminuent ainsi la pression sanguine.

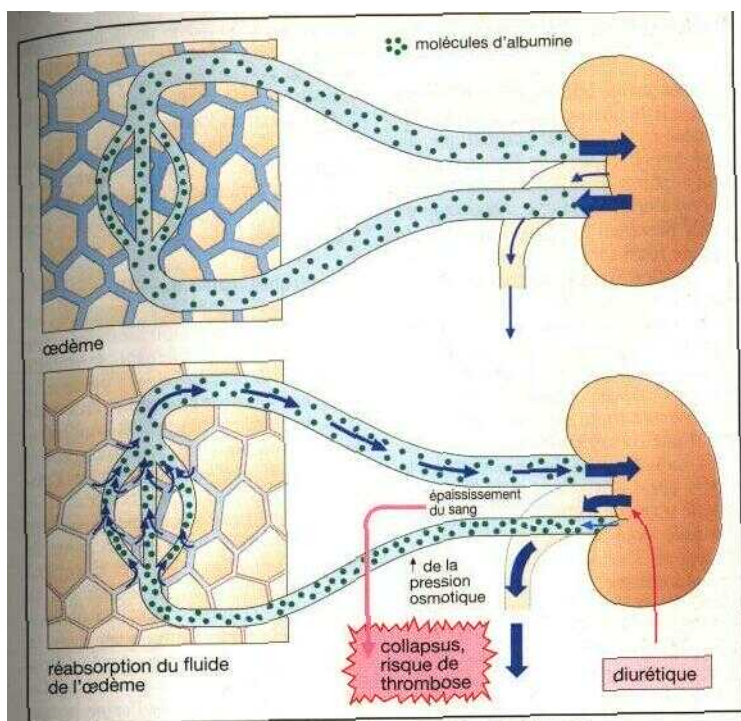
**Traitement d'une insuffisance cardiaque** : la baisse des résistances périphériques provoquée par les diurétiques facilite l'éjection du sang par le cœur (diminution de la post-charge, p. 132, p. 302), le débit cardiaque et la capacité de travail de l'organisme augmentent. L'élimination accrue des liquides entraîne une réduction des volumes extracellulaires et par là-même une diminution de l'apport sanguin au cœur (réduction de la

pré-charge, p.302). Les symptômes de la stase veineuse en amont du cœur, tel un gonflement du foie et un œdème des chévilles disparaissent. On utilise principalement les thiazidiques (parfois en association avec des diurétiques épargnant le potassium) ou des diurétiques de l'anse.

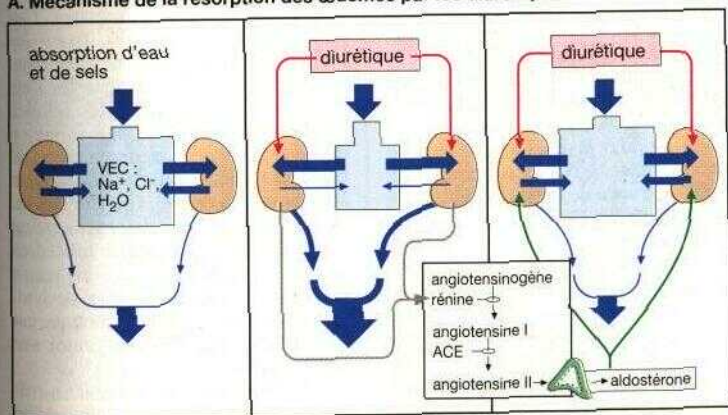
**Prévention d'une insuffisante rénale** : en cas de défaillance circulatoire (choc), par exemple à la suite d'un saignement massif, existe le danger d'une interruption de la production d'urine par les reins (anurie). À l'aide de diurétique, on cherchera à rétablir le flux urinaire. On utilisera dans ce cas les osmodiurétiques ou les diurétiques de l'anse.

Les **effets secondaires (A)** d'une administration massive d'un diurétique sont : 1. la diminution du volume sanguin peut entraîner une chute de pression et un *collapsus* ; 2. l'élévation de la concentration des érythrocytes et des plaquettes augmente la viscosité du sang et accroît le danger d'une coagulation intravasculaire et d'une *thrombose (A)*.

Lorsque sous l'action d'un diurétique on aboutit à une fuite d'eau et de sel ou à une diminution de l'espace extracellulaire, l'organisme peut **déclencher en réaction (B)** une activation du système rénine-angiotensine-aldostérone (p. 124) : à cause de la diminution du volume sanguin on aboutit à une réduction de la circulation rénale. Ceci entraîne une sécrétion par le rein de la renine, une hormone, dont l'activité enzymatique stimule la formation dans le sang d'angiotensine I. L'angiotensine I est transformée en angiotensine II sous l'action de l'enzyme de conversion *angiotensine converting enzyme*, ACE. L'angiotensine II à son tour déclenche, entre autres, la libération d'aldostérone. Ce minéralocorticoïde augmente la réabsorption d'eau et de sodium par le rein et s'oppose donc à l'action des diurétiques. Les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (p. 124) empêchent cette contre-régulation et renforcent l'activité des diurétiques.



### A. Mécanisme de la résorption des œdèmes par les diurétiques



### B. Possibilités d'autorégulation de l'organisme au cours d'un traitement de longue durée par les diurétiques (VEC : volume extracellulaire)

## Réabsorption du sodium au niveau des reins (A)

La plus petite unité fonctionnelle du rein est le **néphron**. Dans le réseau glomérulaire, le liquide plasmatique est filtré dans la capsule de Bowman (CB) d'un néphron (p. 40) pour donner naissance à l'urine primitive. Au niveau du tubule proximal (Tp), environ 70 % du volume filtré sont réabsorbés, avec une réabsorption simultanée d'eau et de NaCl. Dans la partie épaisse de la branche ascendante de l'anse de Henle, seul le NaCl est réabsorbé, l'eau ne peut pas suivre. Ce phénomène est la condition de l'existence d'une circulation à contre-courant qui permet l'accumulation d'une concentration importante de NaCl dans la médulla rénale. Dans le tubule distal (Td), l'eau et le NaCl seront de nouveau réabsorbés de façon simultanée. A la fin du néphron, cette réabsorption s'effectue sous le contrôle de l'aldostérone, avec échange de  $\text{Na}^+$  contre  $\text{K}^+$  et  $\text{H}^+$ . Dans le tubule collecteur (Te), la vasopressine (ADH) augmente la perméabilité à l'eau de la paroi. L'eau, attirée par la concentration élevée de NaCl dans la médulla, diffuse dans cette direction et demeure donc dans l'organisme. C'est ainsi qu'une urine concentrée parvient finalement dans le bassin.

**Le transport de  $\text{Na}^+$  à travers les cellules du tubule** s'effectue pratiquement de façon identique dans tous les segments du néphron. La concentration intracellulaire de  $\text{Na}^+$  est nettement plus faible que celle de l'urine primitive. Ce gradient de concentration est donc la force motrice pour l'entrée de  $\text{Na}^+$  dans le cytosol de la cellule tubulaire. Un système de transport inclus dans la membrane (porteur) assure l'entrée du  $\text{Na}^+$ . L'énergie libérée par cet influx peut être utilisée pour exporter en même temps une autre molécule contre son gradient. Le sodium sera expulsé dans l'espace extracellulaire sous l'action d'une Na-K ATPase consommant de l'énergie (hydrolyse de l'ATP). Les molécules d'enzymes sont situées uni-

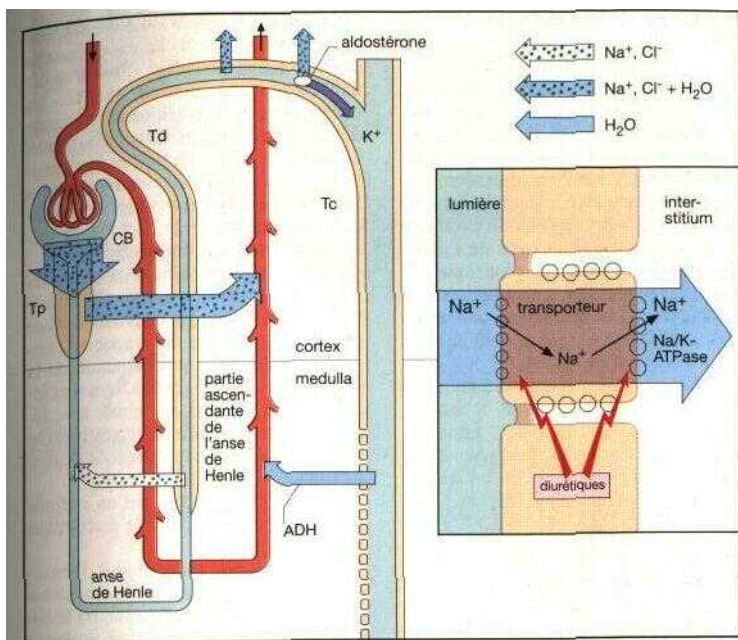
quement sur la partie de la membrane dirigée vers l'interstitium (basolatérale), et non sur la partie luminale, de telle sorte que le  $\text{Na}^+$  ne puisse plus s'échapper vers l'urine.

Les diurétiques inhibent tous la réabsorption de  $\text{Na}^+$ . Les principales possibilités d'action sont au niveau de l'influx et du transport de  $\text{Na}^+$  vers l'extérieur.

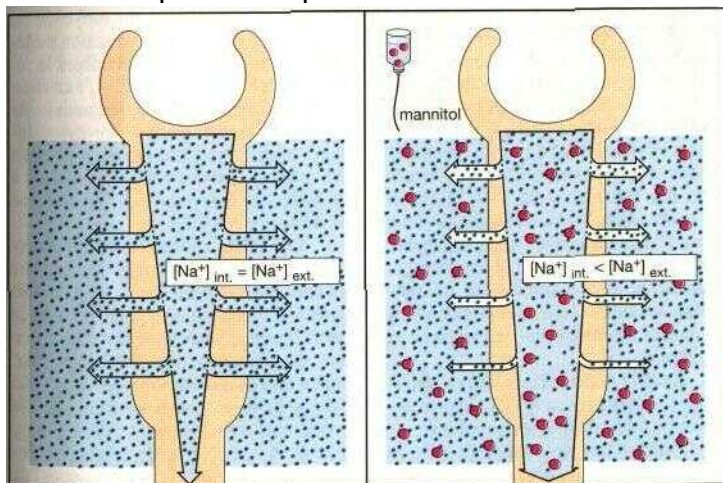
## Diurétiques osmotiques (B)

*Molécules* : mannitol, sorbitol. *Site d'action* : principalement le tubule proximal. *Mode d'action* : puisque le NaCl et l'eau sont réabsorbés ensemble dans le tubule proximal, la concentration de sodium dans la lumière tubulaire ne change pas en dépit de l'absorption massive de  $\text{Na}^+$  et d'eau. Les cellules de l'organisme ne possèdent pas de système de transport pour le mannitol (structure p. 169) et le sorbitol et ces molécules ne traversent pas la membrane cellulaire. Ces substances doivent donc être introduites dans la circulation par perfusion. Après filtration glomérulaire, elles ne sont également pas réabsorbées de l'urine primitive à cause de leur faible capacité de passage à travers les membranes. Ces alcools, proches de sucres, fixent les molécules d'eau et les retiennent dans la lumière tubulaire. Lorsque les ions  $\text{Na}^+$  sont transportés dans les cellules tubulaires, l'eau ne peut plus suivre en quantités normales. La concentration de  $\text{Na}^+$  dans l'urine diminue. Ceci diminue la réabsorption du  $\text{Na}^+$ . Une des raisons est que la différence de concentration avec l'intérieur des cellules tubulaires décroît et que diminue en même temps la force motrice pour l'influx de  $\text{Na}^+$ . Le résultat d'une diurèse osmotique est l'émission d'un volume important d'urine diluée.

*Indications* : prévention d'un collapsus rénal, glaucome, diminution d'un œdème cérébral.



A. Rein : réabsorption dans le néphron et les cellules tubulaires



B. Réabsorption de  $\text{NaCl}$  dans le tube proximal et action du mannitol

### Diurétiques de type sulfonamide

Ces substances contiennent un groupe-sulfonamide  $-SO_2NH_2$  et peuvent être utilisées par voie orale. Dans le rein, les diurétiques sont filtrés au niveau du glomérule et, en plus, sécrétés par les cellules tubulaires. Leur concentration dans l'urine est supérieure à celle du sang. Ils agissent sur les cellules tubulaires du côté luminal, c'est-à-dire du côté de l'urine. Les plus actifs sont les diurétiques de l'anse, les plus fréquemment utilisés sont les thiazides. Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique ne sont aujourd'hui plus utilisés comme diurétiques.

L'*acétawlamide* est un **inhibiteur de l'anhydrase carbonique**. Il agit essentiellement dans le tubule proximal. *Mécanisme d'action* : l'enzyme anhydrase carbonique (AC) accélère l'établissement de l'équilibre de la réaction :

$$H^+ + HCO_3^- \rightleftharpoons H_2CO_3 \rightleftharpoons H_2O + CO_2.$$

Elle favorise dans les cellules tubulaires l'apparition d'ions  $H^+$ , qui sont ensuite éliminés dans l'urine en échange de l'entrée d'un  $Na^+$ . Ces  $H^+$  se combinent alors dans l'urine à des anions  $HCO_3^-$  et le  $CO_2$  peut pénétrer à travers la membrane de la cellule tubulaire. La cellule contient alors de nouveau  $W$  et  $HCO_3^-$ . En cas d'inhibition de l'enzyme, cette réaction a lieu trop lentement et la quantité de  $Na^+$ , de  $HCO_3^-$  et d'eau réabsorbée de cette urine primitive, dont l'écoulement est rapide, sera plus faible. La perte de  $HCO_3^-$  conduit à une acidose. L'activité diurétique des inhibiteurs de l'AC disparaît au cours d'une administration à long terme. L'anhydrase carbonique sert également pour la production d'eau dans la chambre de l'œil. Aujourd'hui ne subsistent comme *indications* pour les substances de ce type que le glaucome et l'épilepsie.

Le *dorzolamide* est utilisé en application locale lors d'un glaucome pour diminuer la pression intérieure de l'œil.

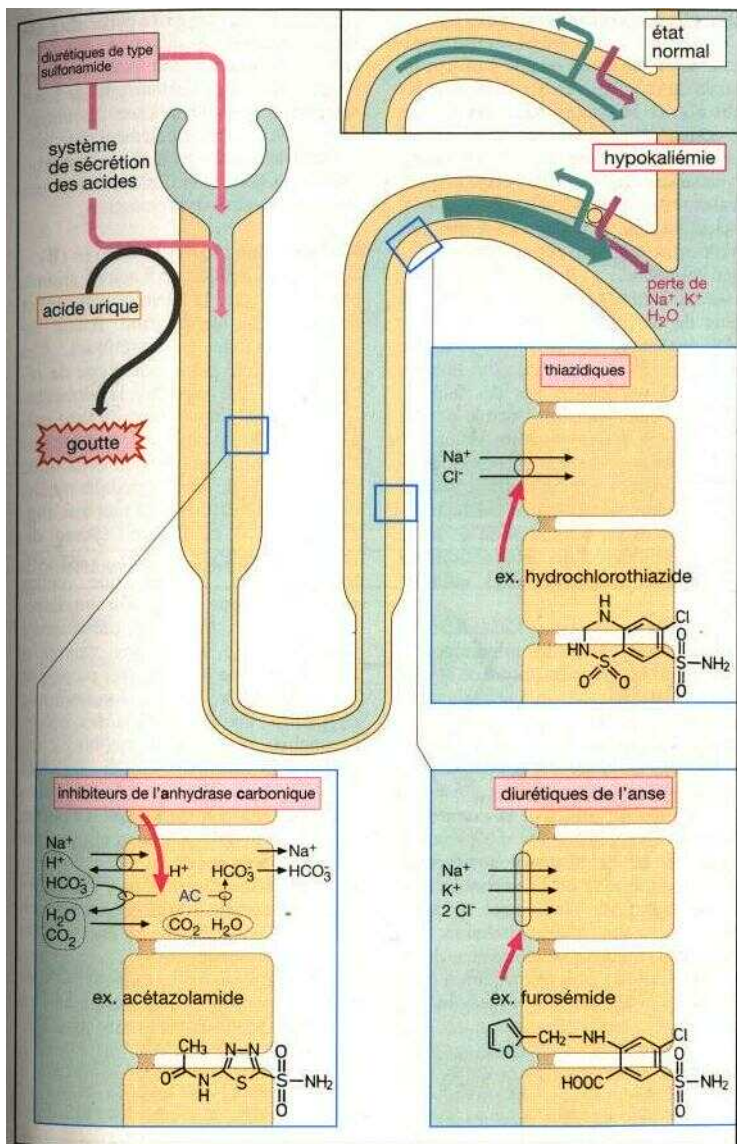
**Diurétiques de l'anse.** Ce sont le *furosémide*, le *pirétanide* et d'autres. Après administration orale, apparaît en moins d'une heure une diurèse importante, qui cependant ne dure qu'environ 4 heures. L'effet est rapide, violent et

court : « *diurèse forcée* ». Le site d'action est la partie épaisse de la branche ascendante de l'anse de Henle. C'est là qu'ils inhibent un cotransport  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ . La conséquence est une élimination accrue de ces électrolytes et d'eau. De même, l'élimination rénale de  $Ca^{2+}$  et  $Mg^{2+}$  augmente. Les *effets secondaires* propres sont : diminution (réversible) de l'audition, potentialisation de l'activité de médicaments néphrotoxiques. *Indications* : œdème pulmonaire (dans le cas d'une insuffisance cardiaque gauche, ils présentent en outre l'avantage de provoquer une dilatation immédiate des vaisseaux veineux capacitifs et une diminution de la post-charge) ; cas où les thiazides sont inefficaces, ex. insuffisance rénale avec réduction de la clearance de la créatinine au dessous de 30 ml/min ; prévention de l'insuffisance rénale aiguë.

Bien que ce ne soit pas un sulfonamide, on peut ranger l'acide étacrynique dans ce groupe.

**Diurétiques thiazidiques (benzothiazides).** Ce sont par ex. l'*hydrochlorothiazide*, le *trichlorométhiadde*, ou le *butwde*. La chlortalidone est un analogue thiazidique d'action longue. Ces substances agissent sur la partie moyenne du tubule distal mais leur site d'action moléculaire n'est pas connu. Ils inhibent la réabsorption d'eau et de  $NaCl$ . L'excrétion rénale de  $Ca^{24}$  diminue tandis que celle de  $Mg^{2+}$  augmente. *Indications* : hypertension, insuffisance cardiaque, résorption des œdèmes. Ils sont souvent combinés à un diurétique épargnant le  $K^+$ , triamterène ou amiloride (p. 162).

Les effets **indésirables** des diurétiques de type sulfonamide peuvent être a) une *hypokaliémie* qui est la conséquence d'une perte accrue de  $K^+$  dans la partie terminale du tubule distal où a lieu une augmentation de l'échange  $Na^+$  contre  $K^+$  ; b) une *hyperglycémie* ; c) une *hyperuricémie* : augmentation de la concentration d'acide urique dans le sang avec un risque de crise de goutte chez les sujets prédisposés. Les diurétiques de type sulfonamide entrent en compétition avec l'acide urique pour le système de sécrétion des acides.



#### A. Diurétiques de type sulfonamide



**Diurétiques antikaliurétiques (A)**

Ces substances agissent à la partie terminale du tubule distal ou à la partie proximale du tube collecteur, où  $\text{Na}^+$  est réabsorbé et échangé contre  $\text{K}^+$  ou  $\text{H}^+$ . L'activité diurétique est relativement faible. Au contraire des diurétiques de type sulfonamide (p. 160) ceux-ci n'entraînent pas de perte de  $\text{K}^+$  ; bien plus, il existe un danger d'hyperkaliémie. Ces molécules peuvent être administrées par voie orale.

a) *Triamtérène et amiloride* : en plus de la filtration glomérulaire, ils sont également sécrétés dans le tubule proximal, ils agissent du côté luminal (urinaire) sur les cellules des tubules. Tous les deux inhibent l'entrée de  $\text{Na}^+$  et donc son échange contre  $\text{H}^+$  ou  $\text{K}^+$ . Ils sont essentiellement utilisés en association avec les diurétiques thiazidiques (ex. l'hydrochlorothiazide) car leurs effets opposés sur l'élimination de  $\text{K}^+$  se compensent tandis que leurs actions sur l'excrétion d'eau et de  $\text{NaCl}$  s'additionnent.

b) *Antagonistes de l'aldostérone* : l'aldostérone, stéroïde minéralocorticoïde, stimule la réabsorption de  $\text{Na}^+$  en échange de  $\text{K}^+$  ( $\text{Cl}^-$  et l'eau suivent). Son action sur la synthèse protéique a pour conséquence une augmentation de la capacité de transport des cellules tubulaires. La *spironolactone* ainsi que son métabolite principal la *canrénone* sont des antagonistes des récepteurs de l'aldostérone et bloquent son action. L'effet diurétique de la spironolactone ne se manifeste pleinement qu'après plusieurs jours d'administration. On peut penser à deux explications de ce phénomène : a) la transformation de la spironolactone en son métabolite la canrénone, dont l'élimination est plus lente et qui donc s'accumule (p. 48) ; b) le fait qu'une inhibition de la synthèse protéique ne devient sensible que lorsque les protéines déjà présentes sont devenues non fonctionnelles et doivent être remplacées par néosynthèse.

Un effet secondaire particulier est l'interférence avec l'action des stéroïdes androgènes ; on peut observer l'apparition de gynécomasties (grossissements de la poitrine chez l'homme).  
**Indications** : principalement les circonstances associées à une augmentation de la libération d'aldostérone par ex. cirrhose du foie avec ascites.

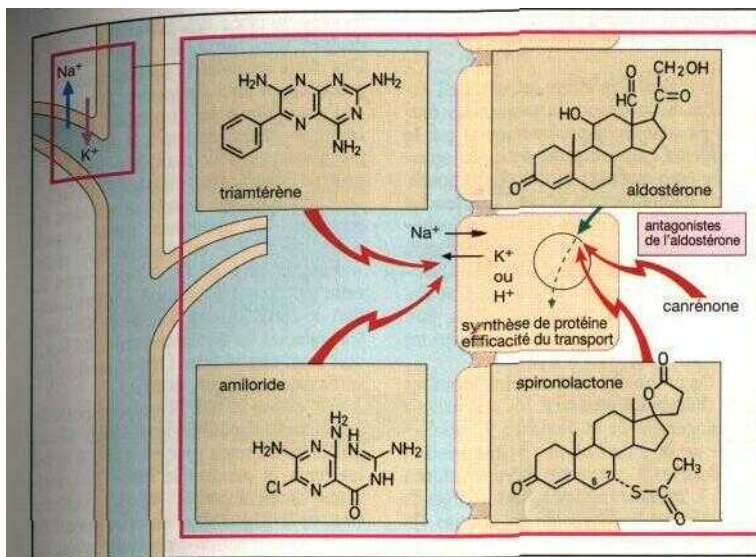
**Vasopressine (ADH) et dérivés (B)**

L'ADH, un peptide de 9 acides aminés est libérée par la post-hypophyse et augmente la réabsorption rénale de l'eau (hormone antidiurétique). Cet effet est médié par le sous-type de récepteur  $\text{V}_2$ . Elle augmente la perméabilité à l'eau de l'épithélium du tube collecteur (mais pas aux sels), de sorte que l'eau attirée par la pression osmotique élevée qui règne dans la médulla rénale diffuse hors de l'urine. La nicotine augmente (p. 110) tandis que l'éthanol diminue la libération d'ADH. À concentrations plus élevées que celles nécessaires pour son action antidiurétique, l'ADH stimule la musculature lisse et, entre autres, les vaisseaux (« **vasopressine** »). Cet effet passe par les récepteurs  $\text{V}_1$ . La pression artérielle augmente ; une constriction des artères coronaires peut déclencher une crise d'angine de poitrine.

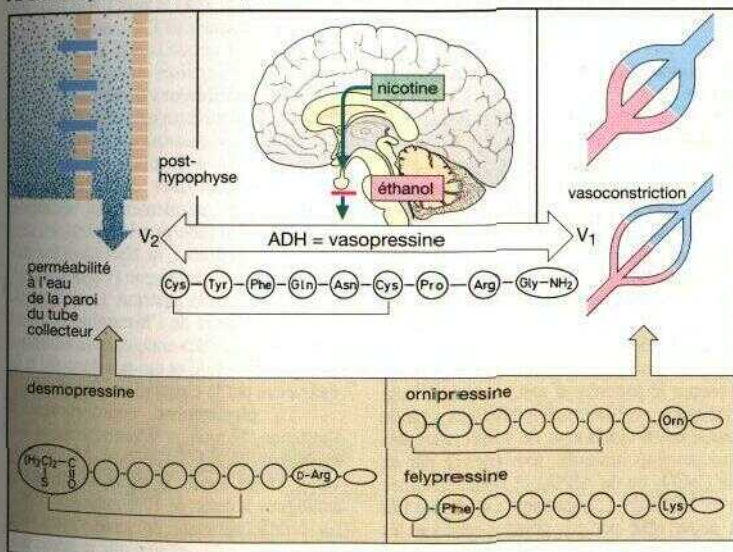
La *lypressine* (8-L-lysine-vasopressine) agit comme l'ADH. D'autres dérivés de l'ADH ne montrent plus que l'une des deux actions.

La *desmopressine* sert au traitement du diabète insipide (carence en ADH) ; elle est utilisée en injection ou en pulvérisation nasale.

*Felypressine* ou *ornipresne* sont utilisées comme vasoconstricteurs en plus des anesthésiques locaux (p. 204).



## A. Diurétiques antikaliurétiques



## B. Vasopressine (ADH) et analogues

## Traitement des ulcères de l'estomac et du duodénum

Dans la région d'un ulcère (ulcus) de l'estomac ou du duodénum, la muqueuse (mucosa) est attaquée si profondément par le suc digestif que la couche de tissu sous-jacente (sub-mucosa) se trouve exposée. Cette « autodigestion » se déclenche lorsque l'équilibre entre l'acide chlorhydrique corrosif et le mucus neutralisant, qui recouvre la muqueuse d'un film protecteur, est déplacé en faveur de l'acide. Une lésion de la muqueuse peut être accentuée par la bactérie *Helicobacter pylori* qui réside dans le mucus.

On utilise des médicaments dont les **buts thérapeutiques** sont les suivants : 1. soulagement de la douleur ; 2. accélération de la cicatrisation ; 3. diminution des récurrences. Les moyens thérapeutiques sont : I. atténuation des agents corrosifs en diminuant la concentration d'ions  $H^+$  (A), II. renforcement de l'action protectrice grâce à des produits protégeant la muqueuse, III. élimination d'*Helicobacter pylori* (p. 166).

### I. Produits diminuant la concentration d'ions $H^+$

**I. a. Produits neutralisants.** Les groupements liant les ions  $H^+$ , comme  $CO_3^{2-}$ ,  $HCCO_3^-$  ou  $OH^-$  font partie avec leurs contre-ions de la famille des **anti-acides**. Les réactions de neutralisation qui se produisent dans l'estomac après l'administration de  $CaCO_3$  ou de  $NaHCO_3$  sont figurées dans la partie gauche de la figure (A). Pour les anti-acides qui ne sont pas absorbés, le contre-ion ne reste en solution qu'en milieu acide, en amont de la réaction de neutralisation. Après libération par le pancréas d'une sécrétion neutralisante, ces ions précipitent en grande partie en se combinant de nouveau à des groupements basiques, sous forme par ex de  $CaCO_3$  ou de  $AlPO_4$ , et sont éliminés avec les fèces. L'organisme est de ce fait à peine gêné par ces contre-ions ou les groupements basiques. En cas d'insuffisance rénale, la faible absorption suffit malgré tout pour provoquer une augmentation de la concentration sanguine du contre-ion (ex. empoisonnement par le

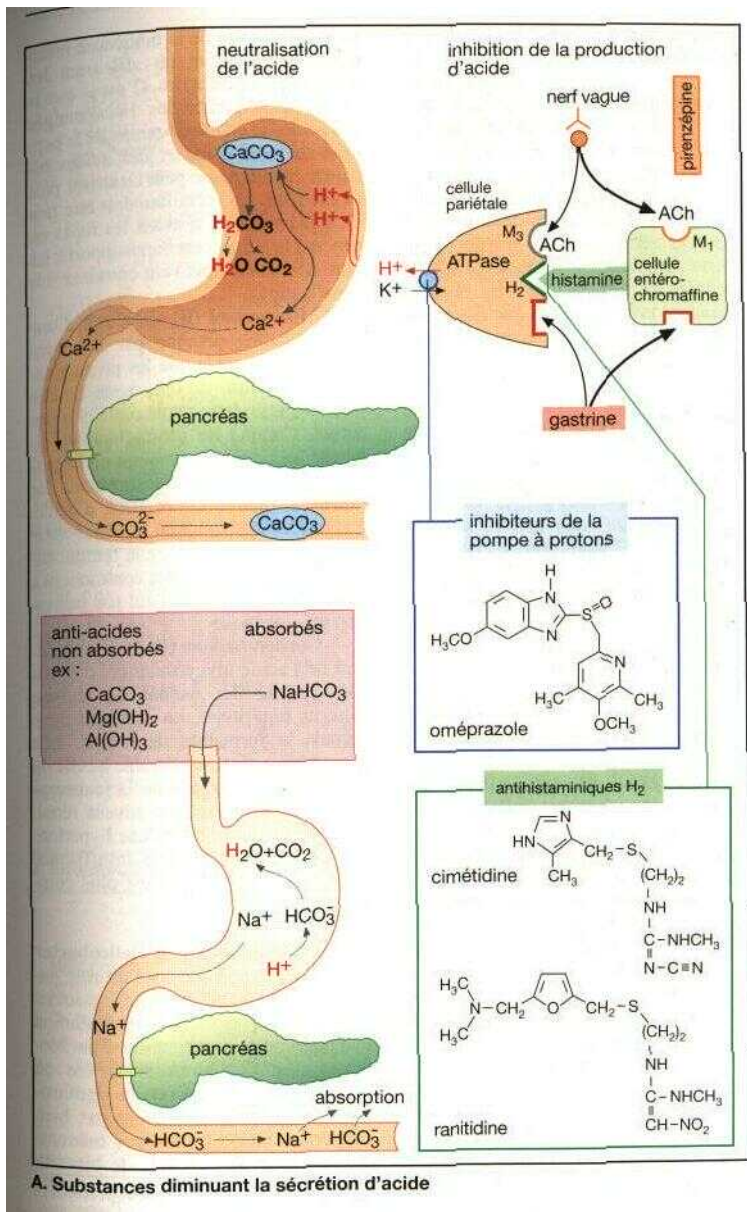
magnésium avec des perturbations cardiaques sous forme de ralentissement! Des effets secondaires sont associés à la précipitation dans l'intestin : diminution de l'absorption d'autres produits pharmaceutiques par adsorption à la surface de précipités ; perte de phosphate lors de la prise de quantités importantes d' $Al(OH)_3$ .

Les ions  $Na^+$  restent en solution en présence des sécrétions pancréatiques riches en  $HCO_3^-$  et peuvent être réabsorbés comme le  $HCO_3^-$ . Compte tenu de cette absorption de sodium, l'administration de  $NaHCO_3$  doit être prohibée dans les maladies où l'administration de  $NaCl$  doit aussi être réduite : hypertension, insuffisance cardiaque, œdème.

Comme le bol alimentaire possède une action tampon, les anti-acides seront pris entre les repas (par ex. 1 et 3 h après les repas et pendant la nuit). Les diéti-acides non absorbés seront préférés. Comme le  $Mg(OH)_2$  a un effet laxatif (à cause de son action osmotique et/ou de l'effet de  $Mg^{2+}$  sur la sécrétion de cholécystokinine, p. 168) et que l' $Al(OH)_3$  est constipant (à cause de l'effet astringent de l' $Al^{3+}$ , p. 176), ces deux anti-acides seront le plus souvent utilisés en association.

**I. b. Inhibiteurs de la production d'acide.** Le neurotransmetteur acétylcholine, l'hormone gastrine et l'histamine libérée au niveau de la muqueuse stimulent les cellules pariétales de la muqueuse intestinale, et augmentent la sécrétion d' $HCl$ . L'histamine provient des cellules entérochromaffines ; sa libération est déclenchée par le nerf vague (via des récepteurs  $M_1$ ) et par la gastrine. Les effets de l'acétylcholine et de l'histamine peuvent être bloqués par des antagonistes administrés par voie orale et qui parviennent à la muqueuse par la circulation sanguine.

La **pirenzépine**, contrairement à l'atropine, bloque préférentiellement les récepteurs de l'ACh de type  $M_1$  et provoque donc moins d'effets secondaires analogues à ceux de l'atropine (p. 104). La cellule pariétale présente cependant des récepteurs  $M_3$ , si bien que le site d'action de la pirenzépine doit se situer ailleurs (cellules entérochromaffines ; transmission ganglionnaire, où les récepteurs  $M_1$  ont une action modulatrice).



A. Substances diminuant la sécrétion d'acide

Les récepteurs de l'histamine des cellules pariétales sont de type  $H_2$  (p. 114) et peuvent être bloqués par les **antihistaminiques  $H_2$**  (p. 165). A cause du rôle central de l'histamine dans la stimulation des cellules pariétales, les antihistaminiques inhibent également l'effet des autres stimuli, par ex. celui de la gastrine dans le cas de tumeurs du pancréas sécrétant de la gastrine (syndrome de Zollinger-Ellison). Le premier des antihistaminiques  $H_2$ , la **cimétidine**, ne provoque déjà que des effets secondaires assez rares, entre autres des altérations du SNC (par ex. confusion), ou des troubles endocriniens chez l'homme (gynécomastie, diminution de la libido, impuissance). La cimétidine peut aussi bloquer dans le foie la dégradation d'autres substances. Les substances apparues plus tard, la **ranitidine** et la **famotidine** sont actives à doses plus faibles. L'inhibition des enzymes microsomiales du foie diminue de façon sensible pour des « charges en substances » plus faibles, de sorte que ces produits ne perturbent pas les traitements par d'autres médicaments.

**L'oméprazole** (p. 165) peut entraîner une inhibition maximale de la sécrétion d'acide. Après administration orale dans des dragées résistantes au suc gastrique, il parvient via la circulation sanguine jusqu'aux cellules pariétales. Il se forme alors en milieu acide un métabolite actif qui inhibe, grâce à la formation d'une liaison covalente, la pompe qui transporte dans le suc gastrique  $H^+$  en échange de  $K^+$  ( $H^+/K^+$  ATPase). Le **lansoprazole** et le **pantoprazole** agissent de la même manière.

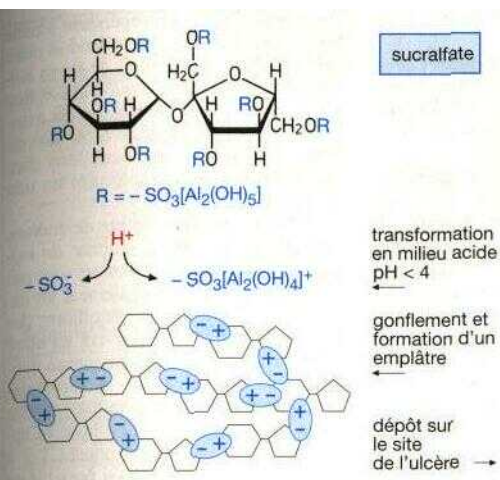
**II. Agents protecteurs.** Le sucralfate (A) contient de nombreux groupements hydroxyde d'aluminium. Il ne s'agit cependant pas d'un anti-acide, car il ne diminue pas de façon globale la concentration d'acide dans le suc gastrique. Après administration orale, les molécules de sucralfate s'imbibent de suc gastrique acide : formation d'un emplâtre. Celui-ci adhère à l'emplacement

où le revêtement de la muqueuse intestinale est altéré et où affleurent les couches plus profondes. C'est là que le sucralfate séquestre les  $H^+$ . Protégée des acides et en même temps de la pepsine, de la trypsine et des acides biliaires, la muqueuse peut cicatriser plus rapidement. Le sucralfate doit être pris l'estomac vide (1 h avant les repas ou pendant la nuit). Il est bien supporté, les ions  $Al^{3+}$  libérés peuvent entraîner une constipation.

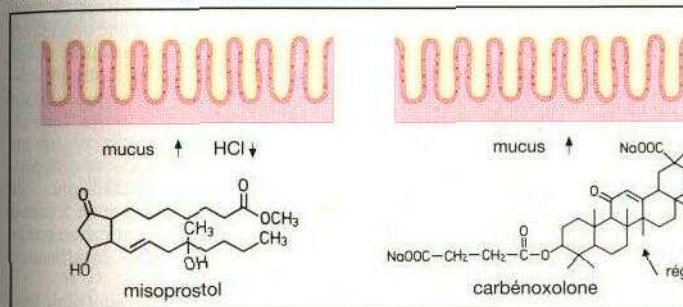
**Misoprostol** (B) : il s'agit d'une prostaglandine obtenue par hémisynthèse et plus stable que les prostaglandines naturelles, de telle sorte qu'elle peut être utilisée par voie orale et rester active. Comme les prostaglandines libérées localement au niveau de la muqueuse, elle stimule la formation de mucus et bloque la sécrétion d'acide. Les effets systémiques associés (fréquemment diarrhée, chez la femme enceinte déclenchement des contractions), réduisent considérablement son utilisation thérapeutique.

**Carbénoxolone** (B) : c'est un dérivé de l'acide glycyrrhizique, contenu dans le suc des racines de réglisse (*Succus liquiritiae*). La carbénoxolone stimule la formation de mucus. Elle exerce une action comparable à celle de l'aldostérone et augmente la réabsorption d'eau et de NaCl au niveau rénal. Ceci peut donc aggraver une hypertension, un œdème ou une insuffisance cardiaque. Ce produit n'est plus commercialisé en France.

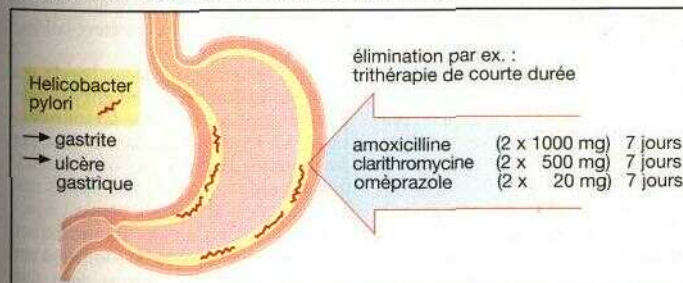
**III. Élimination d'*Helicobacter pylori*** (C). Ce germe joue un rôle pathogène important dans les gastrites chroniques et les ulcères. Une solution classique est la combinaison d'antibiotiques avec l'oméprazole. Au cas où l'amoxicilline (p. 268) ou la clarithromycine (p. 274) ne seraient pas bien supportées on peut utiliser le métromdazole (p. 272). Les sels de bismuth colloïdaux sont certes également actifs mais présentent le risque d'une surcharge en métaux lourds.



### A. Structure et effet protecteur du sucralfate



### B. Structure en action protectrice de la carbénoxolone et du misoprostol



### I C. Élimination d'Helicobacter



## Laxatifs

Les laxatifs accélèrent et facilitent l'évacuation des selles en augmentant par suite d'une action locale le péristaltisme intestinal et/ou en ramollissant le contenu de l'intestin

**1. Laxatifs de lest.** La distension de l'intestin par le contenu intestinal stimule les mouvements vers l'avant de la musculature intestinale (le péristaltisme). La stimulation des récepteurs à la tension, situés dans la paroi de l'intestin, entraîne par voie réflexe une contraction des muscles (en rouge sur la figure A) situés à l'arrière et une relaxation de ceux (en bleu) situés à l'avant du contenu de l'intestin, ce qui pousse ce dernier en direction de l'anus

**Mucilages et fibres (B).** Ce sont des substances insolubles et non absorbées, qui s'imbibent de fluide dans l'intestin et gonflent. Dans la nourriture habituelle, ce sont les *fibres végétales* qui servent de lest. Elles sont formées par les parois non hydrolysables des cellules végétales. Ces parois cellulaires contiennent des chaînes carbonées qui ne sont pas attaquées par les enzymes digestives, ce sont par exemple la *cellulose* (molécules de glucose liées en 1—'4[ à comparer à l'amidon où la liaison est en 1—»4a, p. 151). Le *son* (sous-produit de meunerie) et les *graines de lin* sont riches en cellulose. D'autres sources végétales de mucilages sont les *graines d'ipaghuï* ou les *gommages de karaya*. La prise de ces mucilages (en prévention d'un arrêt des selles, constipation) n'est en général associée à aucun effet secondaire. En cas d'absorption très faible de liquides et lorsqu'existe un rétrécissement pathologique de l'intestin, il est possible cependant de former un bouchon idéal avec ces mucilages collants.

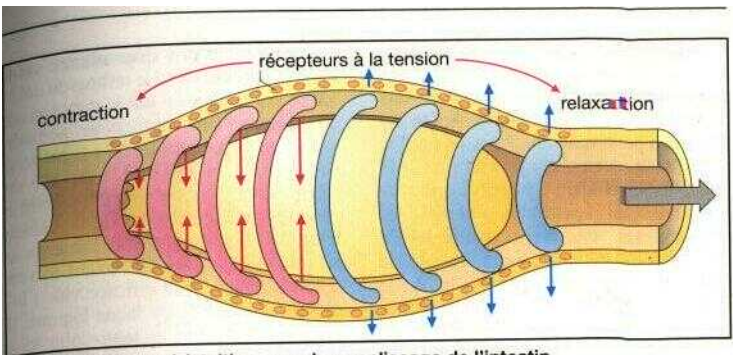
**Laxatifs osmotiques (C).** Ce sont des particules solubles, mais non absorbées, qui en raison de leurs propriétés osmotiques maintiennent l'eau dans l'intestin : la pression osmotique du contenu intestinal (concentration des particules) correspond toujours à celle de l'espace extracellulaire. La muqueuse intestinale ne peut pas maintenir une pression os-

motique inférieure ou supérieure à celle du contenu intestinal. Il se produit donc une absorption des solutés de façon  $K^e$  osmotique, ceci signifie que l'absorption par ex. de NaCl et de glucose est assn. dée à celle d'une quantité d'eau correspondante. Au contraire, l'eau reste dans l'intestin lorsque les molécules ne sont pas absorbées.

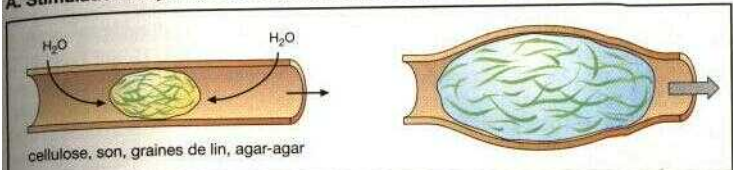
Dans le cas du *sulfate de sodium*  $Na_2SO_4$ , et du *sulfate de magnésie*  $MgSO_4$  (sulfate de magnésie), les anions sulfates ne sont pas absorbés et retiennent également les cations pour maintenir l'équilibre des charges. Les ions Mg peuvent en outre stimuler au niveau de la muqueuse duodénale la libération de cholécystokinine/pancréatozymbme, qui augmente aussi le péristaltisme. Ces laxatifs appelés laxatifs salins, provoquent 1-3 h après leur administration (si possible en solution isotonique) des selles liquides. Ils sont utilisés pour la vidange de l'intestin (par exemple avant une opération) ou pour accélérer l'élimination après un empoisonnement. Les contre-indications sont dues au fait qu'une faible partie des cations est absorbée. Le sulfate de soude à cause de son contenu en  $Na^+$  est contre-indiqué en cas d'hypertension, insuffisance cardiaque et œdème, le sulfate de magnésie à cause de la possibilité d'une intoxication par le magnésium dans une insuffisance rénale.

Le *mannitol* et le *sorbitol* pour lesquels la membrane cellulaire ne contient aucun système de transport, au contraire du glucose, agissent également comme laxatifs osmotiques.

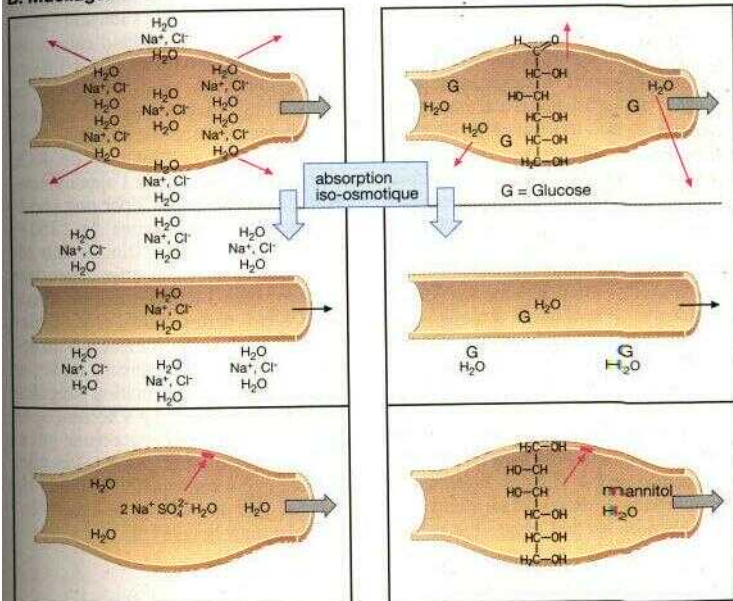
Le *lactulose*, un disaccharide qui n'est pas hydrolysé par les enzymes digestives, agit aussi comme laxatif osmotique. La fermentation du lactulose par les bactéries du côlon, provoque une acidification du contenu intestinal et une altération de la flore bactérienne. Le lactulose est utilisé en cas d'insuffisance hépatique, pour bloquer la formation par les bactéries d'ammoniaque ainsi que son absorption ( $NH_3$  forme absorbée  $\rightarrow NH_4^+$  non absorbée), de façon à éviter ainsi un coma hépatique.



### A. Stimulation du péristaltisme par le remplissage de l'intestin



### B. Mucilages



### C. Laxatifs osmotiques

## 2. Substances irritant l'intestin.

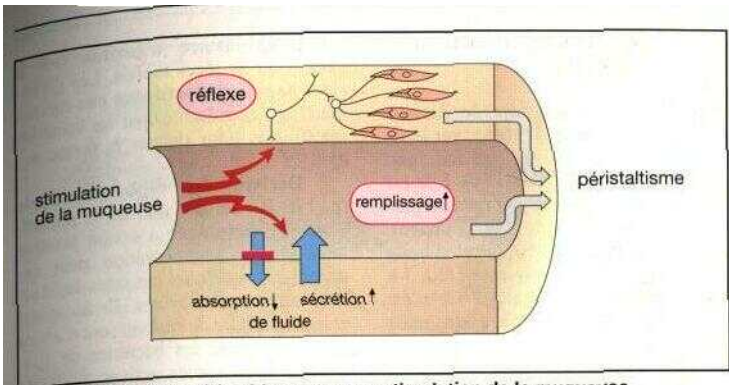
Les laxatifs de ce groupe exercent une action irritante sur la muqueuse de l'intestin (A). L'absorption de fluide diminue le péristaltisme, la sécrétion de fluide et le remplissage accru de l'intestin le stimulent ; la stimulation de terminaisons sensibles entraîne par voie réflexe une augmentation de la motricité intestinale. Selon le site de l'irritation, on distingue • l'huile de ricin irritant l'intestin grêle, l'anthraquinone irritant le gros intestin et les substances apparentées, dérivées du diphenylméthane (p. 172).

**Abus des laxatifs.** L'idée qu'il est nécessaire d'aller à la selle au moins une fois par jour est très répandue. Le rythme de 3 fois par semaine est cependant tout à fait normal. L'idée assez répandue dans l'ancien temps, que l'absorption des molécules contenues dans l'intestin était néfaste pour l'organisme est sans doute à la base de ce désir de selles plus fréquentes. C'est ainsi que les purges faisaient, il y a longtemps, partie de l'arsenal thérapeutique usuel. On sait aujourd'hui, qu'un empoisonnement par les molécules du contenu Intestinal est impossible dans le cas d'un fonctionnement normal du foie. Malgré tout, les laxatifs se trouvent parfois vendus comme moyen de « purification du sang » ou bien de « nettoyage de l'organisme ».

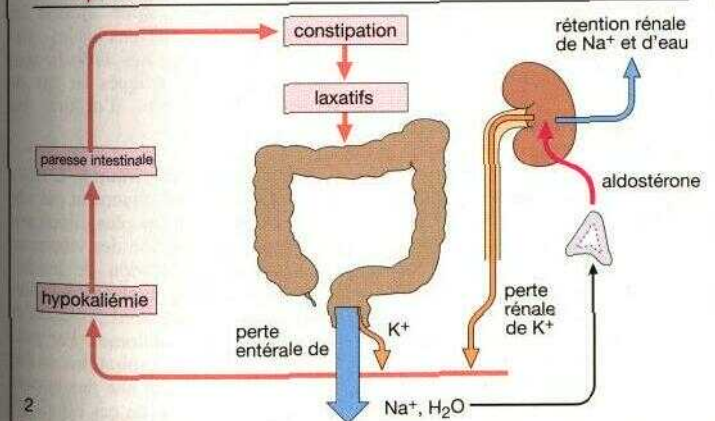
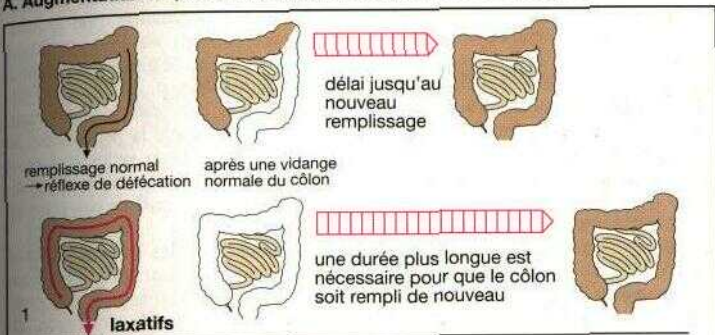
Si l'on remplace l'absence de balast dans la « nourriture actuelle » par la prise de composés correspondants (fibres, mucilages), il n'y a rien à redire. L'utilisation de laxatifs irritant l'intestin n'est cependant pas sans danger. Il existe le risque de ne plus pouvoir aller à la selle sans ce moyen : dépendance vis-à-vis des laxatifs. La prise chronique de laxatifs irritants perturbe le contenu de l'organisme en eau et électrolytes et peut provoquer des symptômes divers (par ex. perturbations du rythme cardiaque liées à une hypokaliémie).

**Causes d'une dépendance vis-à-vis des laxatifs (B).** Le réflexe de défécation est déclenché par le remplissage du rectum. Une défécation normale vide le gros intestin jusqu'à la branche descendante du côlon. L'intervalle de temps jusqu'à la prochaine défécation spontanée dépend donc de la vitesse avec laquelle ce segment de l'intestin se remplit de nouveau. Un laxatif irritant administré à sa dose efficace vide l'intégralité du côlon. De façon logique » doit alors s'écouler un temps plus long jusqu'à ce qu'une nouvelle défécation spontanée soit possible. Craignant la constipation, le sujet impatient utilise à nouveau les laxatifs, ce qui conduit à l'effet souhaité mais, à nouveau, à une vidange de la partie haute du côlon. Après l'arrêt d'un laxatif on ne doit donc pas être alarmé par la survenue d'une « pause compensatrice » (I).

Dans le gros intestin, le contenu fluide provenant de l'intestin grêle s'épaissit par absorption d'eau et de sels (passant d'environ 1 000 à 150 ml chaque jour). Si sous l'action d'un laxatif irritant on provoque une vidange prématurée, cela signifie aussi une perte entérale d'eau, de NaCl et de KCl. L'organisme compense l'appauvrissement en eau et en NaCl par une sécrétion accrue d'aldostérone (p. 162); cette hormone en effet stimule leur reabsorption rénale. Son effet cependant s'accompagne d'une élimination rénale de KCl. Les pertes entérales et rénales de  $K^+$  s'additionnent et mènent à un appauvrissement de l'organisme en  $K^+$ , et une chute de la concentration sanguine (hypokaliémie). Cet état s'accompagne d'une diminution du péristaltisme intestinal (« paresse intestinale »). Le sujet constate une « constipation », prend de nouveau des laxatifs et le cercle infernal est ainsi bouclé (2).



### A. Augmentation du péristaltisme par une stimulation de la muqueuse



### B. Origine d'une dépendance vis-à-vis des laxatifs

## 2. a. Laxatifs irritant l'intestin grêle : huile de ricin

L'huile de ricin provient de *Ricinus communis* (Palmier du christ, sur la figure sont présentés un rameau, une grappe de rieurs et une graine). Elle est obtenue par pression des graines (représentées grandeur nature sur l'image). Après prise orale de 10-30 ml d'huile de ricin on provoque environ 1/2 à 3 h plus tard des selles liquides. Ce n'est pas l'huile de ricin qui est active mais l'acide ricinoléique. Celui-ci est formé au cours des réactions typiques de la dégradation des graisses : la muqueuse duodénale libère dans le sang l'hormone intestinale, cholécystokinine / pancréatozymbine ; celle-ci stimule la contraction de la vésicule biliaire et la libération d'acides biliaires ainsi que la sécrétion de lipase par le pancréas (CCK/PZ stimule aussi le péristaltisme intestinal). En raison de son action radicale, l'huile de ricin ne convient pas au traitement d'une constipation normale. Après absorption orale d'une substance toxique l'huile de ricin peut être utilisée pour accélérer l'élimination du poison par les voies naturelles et empêcher son absorption. Dans le cas d'une absorption de poisons lipophiles, qui est facilitée par les sels biliaires, l'huile de ricin n'est pas recommandée.

## 2. b. Laxatifs irritant le côlon (p. 174 et suivantes)

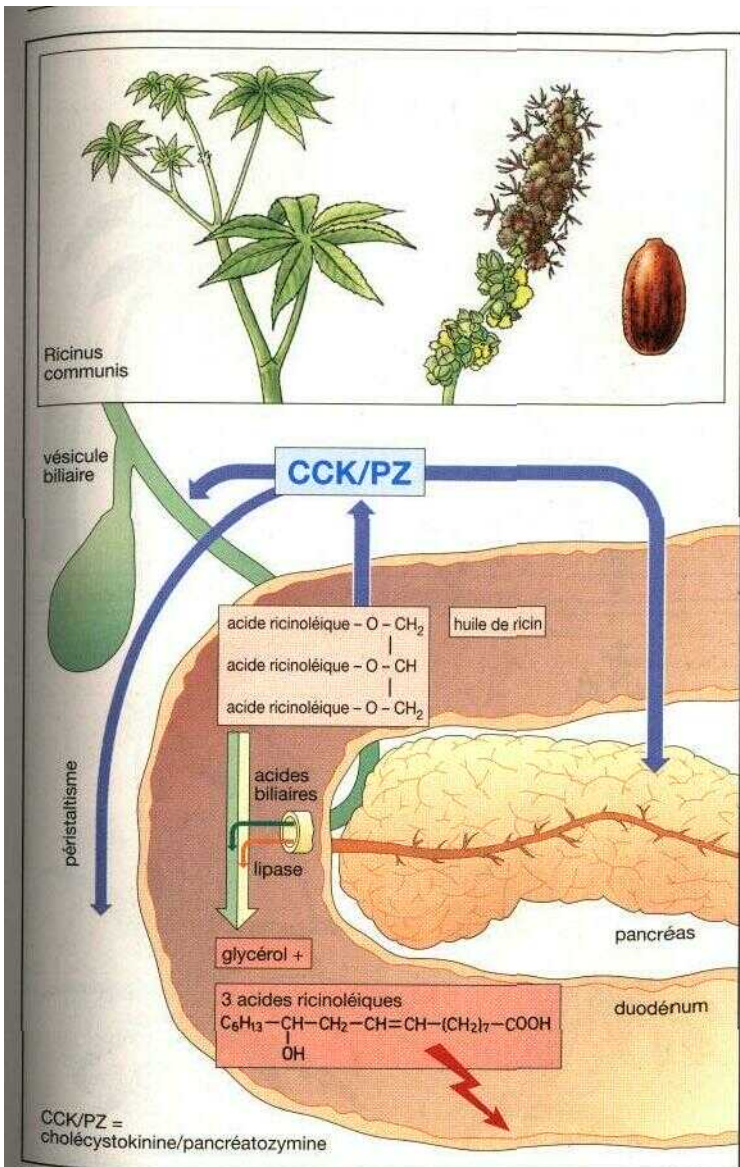
**Dérivés de l'anthraquinone (p. 175 A).** Ce sont des produits végétaux. On les trouve dans les *feuilles* ou les *fruits du séné*, l'écorce de cascara ou de bourdaine (*Cortex frangulae*, *Cascara sagrada*), les racines de rhubarbe (*Rhizoma rhei*) ou bien dans les extraits de feuilles d'aloès (p. 174). La structure de base des anthraquinones est décrite dans la figure de la p. 175 A. Dans ces anthraquinones, on trouve, entre autres, deux groupements hydroxyle dont l'un est associé à un sucre (glucose, rhamnose). Après la prise du glycoside anthraquinonique se produit avec un

temps de latence d'environ 6-8 h l'émission de fèces molles. Les glycosides ne sont pas actifs par eux-mêmes mais sont transformés par les bactéries intestinales pour donner la forme active.

**Dérivés du diphenylméthane (p. 175 B).** Ils dérivent de la *phénol. phthaléine*, substance à action laxative mais dont l'administration peut entraîner dans quelques cas rares des réactions allergiques sévères. Le *bisacodyl* et le *picosulfate de sodium* sont d'abord transformés par les bactéries de l'intestin en substances actives stimulant l'intestin. Après prise orale, le bisacodyl subit l'élimination d'un groupement acétyle, est absorbé, conjugué dans le foie à l'acide glucuronique (ou à l'acide sulfurique, p. 38) et enfin éliminé avec la bile dans le duodénum. Environ 6-8 h après la prise orale, se produit l'émission de selles molles et bien formées. Sous forme de suppositoire, le bisacodyl produit son effet en moins d'une heure.

**Indications des laxatifs irritant le côlon :** pour éviter les contractions abdominales lors des selles : état post-opératoire, infarctus du myocarde, attaque d'apoplexie ; pour adoucir les douleurs en cas de lésions anales : fissures, hémorroïdes. Les laxatifs sont strictement contre-indiqués en cas de douleurs abdominales d'origine inconnue.

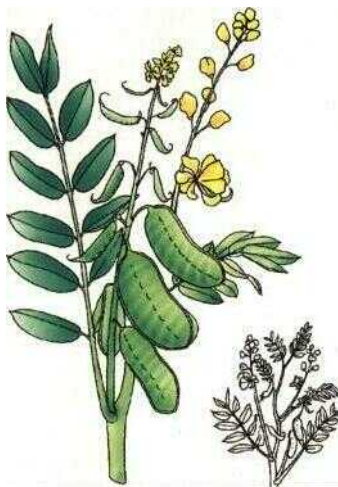
**3. Laxatifs lubrifiants.** L'huile de paraffine n'est pratiquement pas absorbée et rend les fèces plus glissantes. Elle bloque l'absorption des vitamines liposolubles. L'absorption de gouttelettes de paraffine peut aboutir à la formation dans les ganglions lymphoïdes de l'intestin, de granulomes. Par passage dans le tractus respiratoire, la paraffine peut provoquer une pneumonie interstitielle. A cause de ces effets secondaires, son administration n'est pas recommandée.



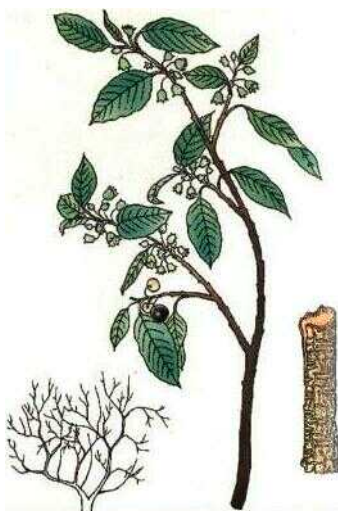
A. Laxatifs irritant l'intestin grêle : huile de ricin



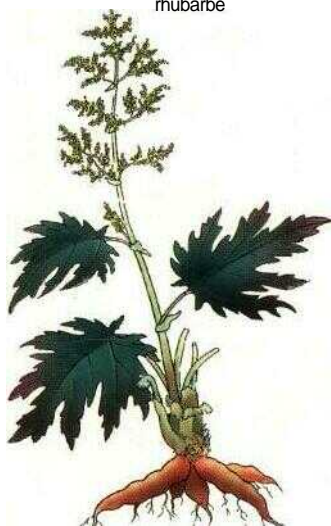
séné



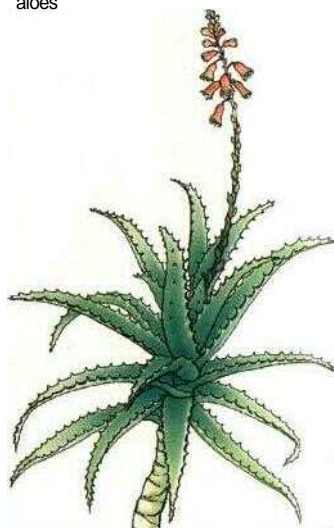
bourdaine



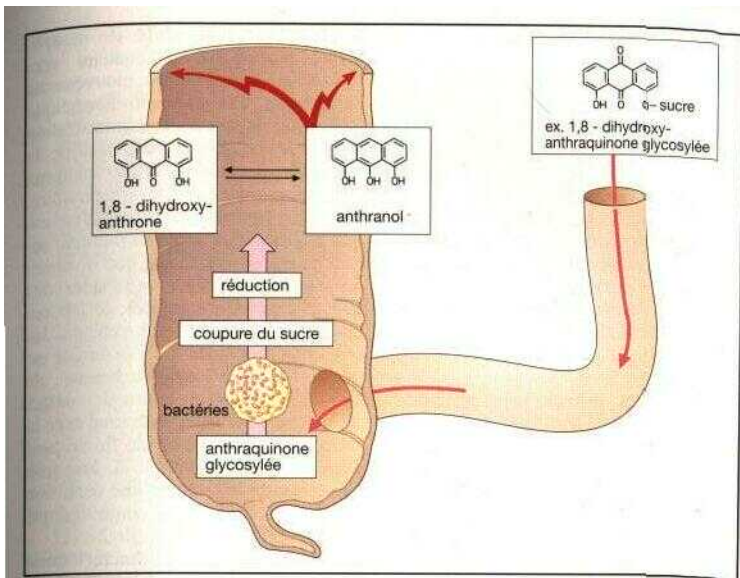
rhubarbe



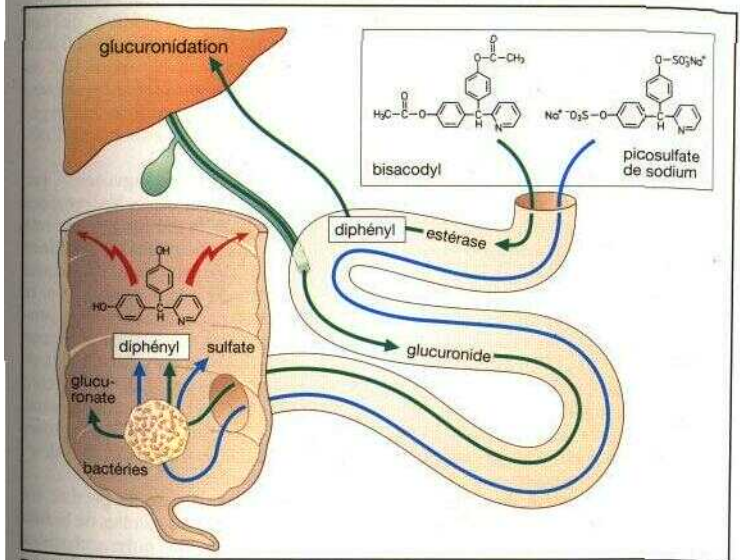
aloes



A. Plantes contenant des anthraquinones couplées à une chaîne glycosidique



A. Laxatifs irritant le côlon : dérivés des anthraquinones



B. Laxatifs irritant le côlon : dérivés du diphenylméthane

## Traitement d'une diarrhée

**Origines** d'une diarrhée (en rouge) : de nombreuses bactéries (par ex. celle responsable du choléra) sécrètent des **toxines** qui inhibent la capacité des cellules de l'épithélium à absorber l'eau et le NaCl, et qui augmentent les sécrétions de liquide par la muqueuse. Les **bactéries** ou les **virus** pénétrant dans la paroi intestinale déclenchent une inflammation associée à une augmentation de la sécrétion de fluide dans la lumière intestinale. La musculature de l'intestin réagit en augmentant le péristaltisme.

Les **buts du traitement** avec des anti-diarrhéiques sont les suivants : 1. empêcher une perte d'eau et d'électrolytes par l'organisme ; 2. interrompre les selles fréquentes qui ne sont pas dangereuses mais gênantes. Les différentes **possibilités thérapeutiques** utilisées (en vert) répondent plus ou moins bien à ces buts.

Les **adsorbants** sont des matières non absorbées avec une surface considérable. Les différentes molécules et entre autres les toxines se fixent sur cette surface et sont donc inactivées et finalement éliminées. Le **charbon médicinal** est un charbon de bois ayant conservé la structure cellulaire et qui présente une surface particulièrement importante. La dose utilisée pour un traitement efficace des diarrhées est de 4 à 8 g. Un autre adsorbant est le **kaolin**, un silicate d'aluminium hydraté.

**Solutions orales de réhydratation** (pour 1 l d'eau bouillie, 3,5 g de NaCl, 20 g de glucose, 2,5 g de  $\text{NaHCO}_3$ , 1,5 g de KCl). Les solutions contenant du glucose et des électrolytes constituent un apport de fluide qui peut être absorbé après administration orale, car les toxines n'altèrent pas le transport simultané de glucose et de  $\text{Na}^+$  au niveau de la muqueuse intestinale (ni celui de l'eau). De cette façon, les selles fréquentes ne sont certes pas empêchées, mais on remédie avec succès à la perte d'électrolytes.

**Opioides.** La stimulation des récepteurs opiacés des plexus nerveux de

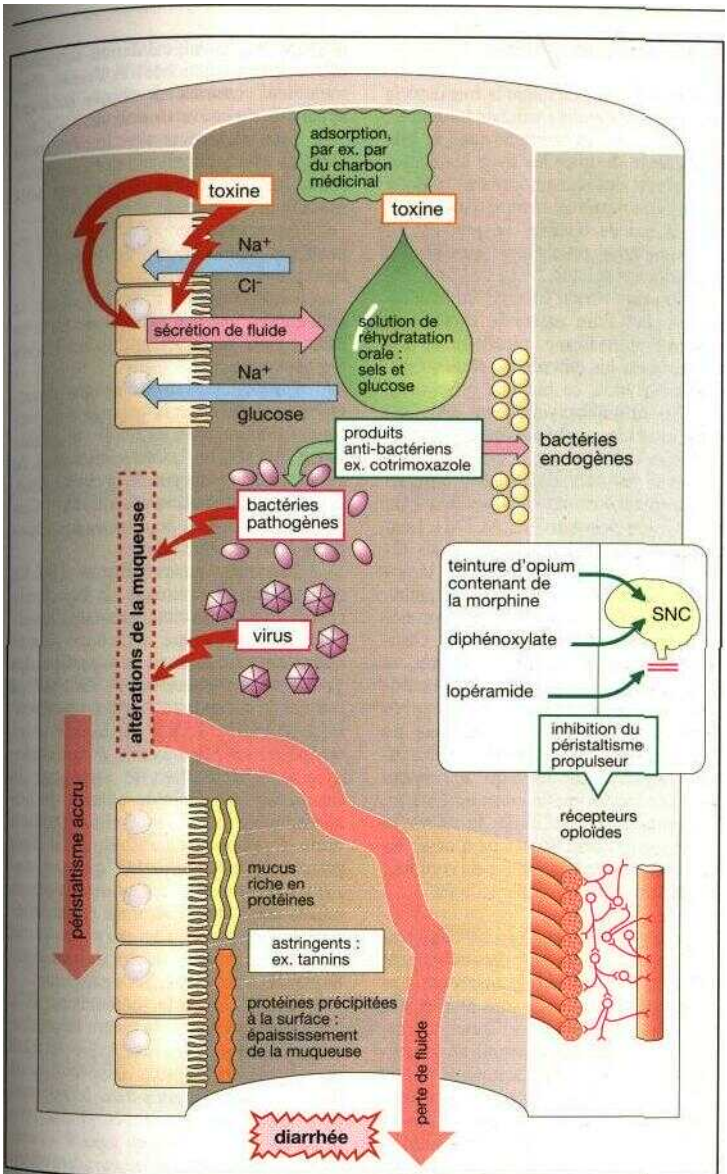
la paroi intestinale inhibe les mouvements propulsants le contenu vers l'avant et augmente les mouvements pendulaires. Cet effet anti-diarrhéique était autrefois obtenu par administration de **teinture d'opium**, contenant de l'**morphine**. À cause des effets centraux (sédation, dépression respiratoire, risque de toxicomanie), on utilise essentiellement des dérivés ayant une action périphérique. Tandis que le **diphénoxylate** peut encore provoquer des actions centrales marquées, le **lupéramide** à dose normale ne touche pas les fonctions cérébrales. Le loperamide est donc l'opioïde anti-diarrhéique de choix. En raison du temps de contact plus élevé du contenu intestinal avec la muqueuse, l'absorption de fluide peut également être améliorée. À dose trop élevée existe le risque d'une occlusion intestinale. Traitement contre-indiqué chez les enfants de moins de 2 ans.

### Substances antibactériennes.

C'est seulement lorsque les bactéries constituent la cause manifeste de la diarrhée que l'administration de ces substances (p. 270, cotrimoxazole) a un sens. C'est rarement le cas. Il faut se souvenir que les antibiotiques altèrent également la flore intestinale de l'organisme, ce qui peut entraîner une diarrhée.

**Substances astringentes**, par exemple les tannins (dans les remèdes de bonne femme, le thé fort) ou les sels métalliques. Ils précipitent les protéines de surface et peuvent ainsi provoquer une « imperméabilité » relative de la muqueuse. La dénaturation des protéines ne doit pas toucher les protéines cellulaires, sinon on aboutirait à la destruction des cellules. Les astringents peuvent provoquer une constipation (voir sels d'aluminium, p. 164). mais leur effet dans le traitement des diarrhées est douteux.

**Mucilages**, par ex. la pectine (la pomme râpée dans les recettes de bonne femme). Ce sont des polysaccharides qui gonflent en présence d'eau. Ils solidifient ainsi le contenu intestinal mais ne possèdent aucun autre effet favorable manifeste.



\*• Anti-diarrhéiques et leurs sites d'action

### Agents pour la dissolution des calculs biliaires (A)

Le cholestérol déverse par le foie dans la bile, insoluble dans l'eau par lui-même, sera maintenu en solution dans la bile sous forme de micelles avec les acides biliaires (et des phospholipides). S'il y a plus de cholestérol déverse par le foie que les acides biliaires ne peuvent en émulsionner, il précipite et aboutit à la formation de calculs.

La bile « non saturée en cholestérol » peut faire passer le cholestérol précipite sous forme micellaire et dissoudre ainsi les **calculs de cholestérol**. On utilise dans ce but une prise orale d'**acide ursodésoxycholique** (AUDC) ou d'**acide chénodésoxycholique** (ACDC). Ces deux molécules sont deux isomères naturels des acides biliaires (groupement hydroxyle en position 7 (3 AUDC, en position 7 a ACDC). Leur participation au contenu en acides biliaires de l'organisme est en temps normal très faible (voir le diagramme circulaire en A), mais croît de façon notable cependant lors d'une prise chronique : les sels biliaires subissent un cycle enterohépatique. Ils sont en particulier presque complètement réabsorbés dans l'iléon. La faible perte dans les fèces sera compensée par une néosynthèse hépatique de sorte que le *contenu en acide biliaire reste constant* (3-5 g). L'apport exogène élimine la nécessité d'une néosynthèse hépatique d'acide biliaire, la proportion relative du composé administré dans le contenu total s'accroît.

En raison de cette *modification de composition*, le pouvoir d'entraînement du cholestérol par la bile augmente. Les calculs peuvent être dissous en l'espace d'un traitement de 1 — 2 ans, si certaines conditions sont remplies : les calculs sont formés de cholestérol pur et sont d'une taille < 15 mm, les fonctions biliaires sont normales et il n'y a pas de maladie hépatique, les patients sont si possible d'un poids normal. L'AUDC est plus actif (dose quotidienne 8-10 mg/kg) et mieux supporte que l'ACDC (15 mg/kg/jour ; avec très souvent des

diarrhées et une augmentation sans une des enzymes hépatiques). À l'issue d'un traitement couronné de succès peuvent apparaître de nouveaux calculs.

Par comparaison avec le traitement chirurgical des calculs biliaires la dissolution médicamenteuse joue un rôle assez faible.

Rappelons que l'AUDC a également une utilité en cas de cirrhose biliaire primaire.

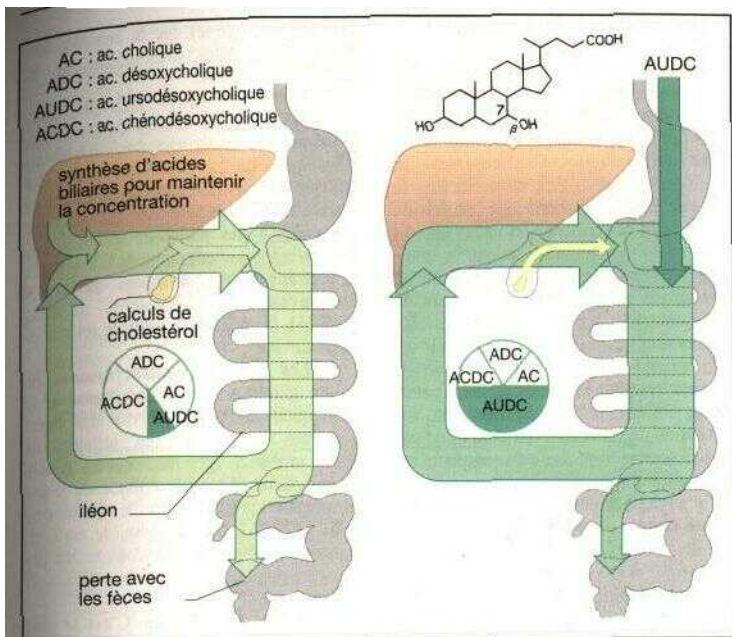
**Cholérétiques** : ils stimulent la formation d'une bile plus diluée mais ce principe n'a pratiquement aucun intérêt thérapeutique.

**Cholagogues** : ces agents stimulent la contraction et la vidange de la vésicule biliaire, par exemple le *jaune d'œuf*  $MgSO_4$  un laxatif osmotique, la *céruletide* un analogue de la cholécystokinine (administration parentérale). Ces agents sont utilisés pour tester les fonctions de la vésicule biliaire.

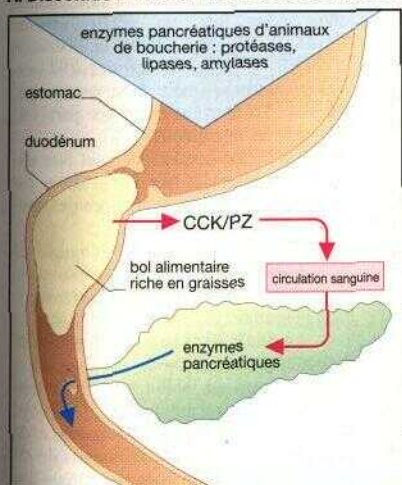
**Enzymes pancréatiques (B)**. Ils proviennent des animaux de boucherie et servent de substituts en cas d'insuffisance pancréatique sécrétoire (entre autres avec troubles de la digestion des graisses et stéatorrhée). En temps normal, la sécrétion d'enzymes pancréatiques est stimulée par une hormone intestinale, la cholécystokinine / pancréatizyme, libérée dans le sang par la muqueuse intestinale au contact du bol alimentaire. Lors de l'administration orale d'enzymes pancréatiques il faut prendre en compte le fait que ces enzymes seront partiellement inactives en milieu acide dans l'estomac (particulièrement les lipases). Ces enzymes seront donc administrées sous des formes galéniques résistantes aux sucs gastriques.

**Lutte contre le météorisme (C)**. Ces agents sont utilisés contre le météorisme (accumulation excessive de gaz dans le tractus digestif). Dispersés sous forme de petites bulles dans le contenu de l'intestin ces gaz empêchent la progression du chyme. Les agents « anti-mousse » de type *diméthicone* (diméthylpolysiloxane) et *siméthicone*, qui sont administrés par voie orale, stimulent la séparation des composants.

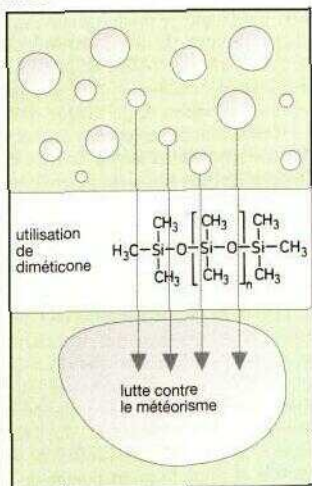




### A. Dissolution médicamenteuse des calculs biliaires



### B. Libération d'enzymes pancréatiques et moyens de substitution



### C. Lutte contre le météorisme : diméticone



### Substances actives sur le système moteur

La plus petite unité fonctionnelle d'un muscle squelettique est la fibre musculaire striée. La contraction est déclenchée par une « impulsion » émanant de leurs nerfs moteurs. Conformément au déroulement prévu des mouvements, le cerveau envoie d'abord une impulsion dans la moelle épinière. Cet influx aboutit à un motoneurone dans la corne antérieure de la moelle. Les prolongements de ce neurone sous forme d'un faisceau de fibres motrices parviennent aux cellules musculaires. Les mouvements réflexes élémentaires à des excitations sensibles qui parviennent à la moelle épinière par la racine postérieure, se produisent sans intervention du cerveau. Pour éviter une stimulation trop forte des nerfs moteurs ou une contraction prolongée des muscles en cas d'excitation persistante d'une terminaison sensible, sont intercalées dans les circuits nerveux à travers lesquels l'influx se propage jusqu'à la moelle épinière des cellules inhibitrices (encore appelées interneurons inhibiteurs).

La transmission neuromusculaire (B) de la stimulation du nerf moteur à la fibre musculaire se produit au niveau de la plaque motrice. L'influx nerveux libère de l'acétylcholine (ACh) au niveau de la terminaison ; celle-ci se fixe aux *récepteurs nicotiniques* de la plaque motrice. La stimulation des récepteurs provoque la dépolarisation de la plaque motrice et déclenche dans le sarcolemme environnant l'apparition d'un potentiel d'action qui se propage. Le potentiel d'action entraîne dans les fibres musculaires la libération de  $\text{Ca}^{2+}$  à partir de sites de stockage situés dans le réticulum sarcoplasmique. L'augmentation de la concentration de  $\text{Ca}^{2+}$  entraîne la contraction des myofilaments (couplage électro-mécanique). Pendant ce temps, l'ACh est dégradée par l'acétylcholinestérase (p. 100), l'excitation de la plaque motrice disparaît. En conséquence, aucun potentiel d'action ne se déclenche et le calcium est pompé de nouveau dans le réticulum ce qui entraîne une relaxation des myofilaments.

Les molécules importantes sur le plan clinique agissent toutes (à l'excepti-

tion du dantrolène) sur le contrôle nerveux des cellules musculaires (1, 2, p. 182 et suivantes).

**Myotonolytiques (A)**, ils diminuent le tonus musculaire en renforçant l'action des interneurons inhibiteurs dans la moelle. Les myotonolytiques sont utilisés pour le traitement de contractions musculaires douloureuses par exemple associées à des maladies spinales. Les *benzodiazépines* augmentent l'activité du neurotransmetteur inhibiteur, le GABA au niveau des récepteurs  $\text{GABA}_A$  (p. 224). Le *baclofène* stimule les récepteurs  $\text{GABA}_B$ .

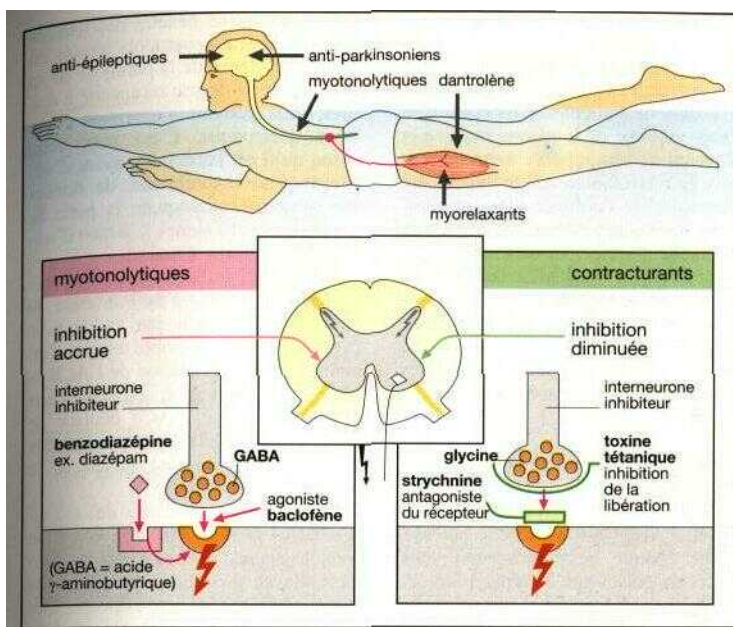
**Les poisons contracturants.** La *toxine tétanique* (cause du tétanos) et la strychnine inhibent l'activité des interneurons inhibiteurs, qui utilisent un acide aminé, la glycine, comme neurotransmetteur (A). La conséquence d'une propagation non contrôlée des influx nerveux jusqu'à la moelle épinière est l'apparition de crampes. La contracture des muscles respiratoires constitue un danger mortel.

**Toxine botulinique.** C'est le plus puissant poison connu, extrait de *Clostridium botulinum*. La dose nécessaire pour tuer un adulte est de 0,000003 mg. Elle inhibe la libération d'acétylcholine par les terminaisons nerveuses motrices (mais aussi parasympathiques). La mort est due à une paralysie des muscles respiratoires.

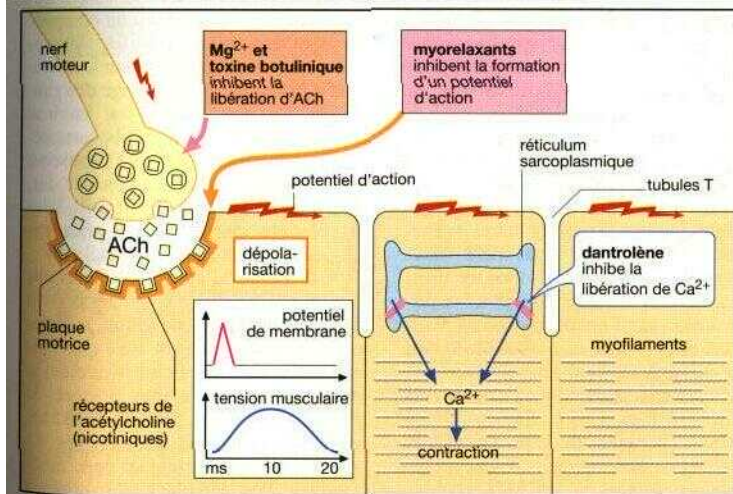
La toxine botulinique peut être utilisée localement, à très faible dose, par exemple dans le cas de crampes des paupières (blépharospasme).

Une *augmentation* pathologique de la *concentration des ions Mg* provoque également une inhibition de la transmission neuromusculaire.

Le **dantrolène** agit dans les cellules musculaires au niveau du couplage électromécanique, en inhibant la libération de calcium du réticulum. Il est employé aussi bien dans les cas douloureux de spasticité chez des patients atteints de lésions spinales, que dans des maladies musculaires associées à une libération exagérée de calcium (hyperthermie maligne).



# A. Possibilités pour moduler le tonus des muscles squelettiques



• inhibition de la transmission neuromusculaire et du couplage Blectro-mécanique

## Myorelaxants

Les myorelaxants entraînent un *blocage des muscles squelettiques en position relâchée*. Ils se lient aux récepteurs de l'acétylcholine de la plaque motrice et bloquent la *transmission neuromusculaire* (p. 180). Selon que la liaison aux récepteurs de l'acétylcholine est associée à un blocage ou une stimulation de la plaque motrice, on distinguera les myorelaxants **non dépolarisants** et les myorelaxants **dépolarisants** (p. 184). Associés à un anesthésique, les myorelaxants empêchent qu'une intervention chirurgicale ne soit perturbée par les contractions musculaires du patient (P.214).

### Myorelaxants non dépolarisants

*Curare* est le nom du poison végétal des flèches des indiens d'Amérique du Sud. Un être vivant qui est touché par une flèche enduite de curare subit sous l'effet du poison qui se répand rapidement dans son organisme une paralysie des muscles squelettiques et meurt car ses muscles respiratoires se bloquent (paralysie respiratoire périphérique). L'animal abattu peut être consommé sans danger car le poison n'est pratiquement pas absorbé au niveau du tractus intestinal. Le principe actif du curare sur le plan médicinal est la **d-tubocurarine**. Elle possède un ammonium quaternaire et à l'extrémité opposée un atome d'azote protoné à pH physiologique. Tous les autres myorelaxants possèdent également deux atomes d'azote chargés positivement. La présence d'une charge positive permanente sur l'ammonium quaternaire explique sa très mauvaise absorption intestinale. La d-tubocurarine sera utilisée en injection i.v. (dose usuelle : environ 10 mg). Elle se fixe aux récepteurs nicotiniques de la plaque motrice sans les stimuler et agit comme un *antagoniste compétitif* de l'ACh ; elle empêche la liaison de l'ACh libérée et par là même la transmission neuromusculaire. La relaxation musculaire se produit dans un intervalle de 4 min. La

d-tubocurarine ne pénètre pas dans le SNC. Le patient serait alors témoin en pleine conscience de la paralysie de sa musculature et de son incapacité à respirer, sans pouvoir s'exprimer d'une façon quelconque. C'est pour cette raison qu'il est nécessaire, avant d'administrer un myorelaxant, de donner une substance provoquant la perte de conscience (narcotique). L'action d'une dose dure environ 30 minutes.

Cette durée d'action peut être raccourcie par la prise d'un *inhibiteur de l'acétylcholinestérase* par ex. la *néostigmine* (p. 102). Compte tenu de l'inhibition de la dégradation de l'ACh libérée, sa concentration augmente dans la plaque motrice, l'ACh déplace de façon compétitive la d-tubocurarine des récepteurs et permet au muscle de se contracter à nouveau.

Les *effets secondaires* de la d-tubocurarine peuvent être une libération non allergique d'histamine par les mastocytes avec bronchospasme, urticaire et hypertension. On attribue cependant le plus souvent la chute de tension à un blocage des ganglions.

Le **pancuronium** est un composé de synthèse, souvent utilisé aujourd'hui, ne jouant aucun rôle sur la libération d'histamine ou le blocage des ganglions. Le pancuronium est environ 5 fois plus actif que la d-tubocurarine, l'effet dure plus longtemps. On observe une augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle liées au blocage des récepteurs muscariniques de l'ACh au niveau cardiaque.

Il existe d'autres myorelaxants non dépolarisants, ce sont : les dérivés du pancuronium, **vecuronium**, **rocuronium** et **pipecuronium** ainsi que l'**aicuronium** qui dérive d'un alcaloïde, la toxiférine. L'**atracurium** possède la particularité d'être dégradé spontanément, sans participation d'enzymes. La disparition de son action est donc indépendante des fonctions des organes d'élimination.



## Myorelaxants dépolarisants

La **succinylcholine** a une utilité clinique (succinylidicholine, suxaméthonium. A). Dans son cas, il s'agit en quelque sorte d'un double de l'ACh. Comme l'acétylcholine, la succinylcholine agit au niveau des récepteurs nicotiniques de la plaque motrice comme un agoniste. Malgré tout, elle provoque une relaxation musculaire : à l'inverse de l'ACh, la succinylcholine n'est pas hydrolysée par l'acétylcholinestérase. Elle constitue seulement un substrat des cholinestérases non spécifiques (cholinestérases sériques, p. 100). La succinylcholine sera donc dégradée plus lentement que l'ACh, persistera donc quelques minutes dans la fente synaptique et dépolarisera la plaque motrice pendant un temps correspondant. La dépolarisation de la plaque motrice suscite d'abord dans la membrane des cellules musculaires environnantes la propagation d'un potentiel d'action et la contraction des fibres musculaires : après injection intraveineuse on peut observer des petits tressaillements des muscles.

La naissance d'un nouveau potentiel d'action à proximité de la plaque motrice n'est possible que lorsque celle-ci demeure non stimulée pendant un certain laps de temps et peut se repolariser. Le potentiel d'action repose sur l'ouverture d'une protéine canal pour les ions  $\text{Na}^+$ , à travers laquelle se produit un flux d'ions  $\text{Na}^+$  qui dépolarise la membrane. Après quelques millisecondes, les canaux sodiques se ferment automatiquement (inactivation), le potentiel de membrane revient à sa valeur de repos, le potentiel d'action se termine. Aussi longtemps que le potentiel de membrane ne s'est pas rapproché de sa valeur de repos, l'ouverture des canaux sodiques et donc la formation du potentiel d'action suivant sont impossibles. Dans le cas d'une libération d'acétylcholine, la repolarisation de la plaque motrice et un retour de l'excitabilité des canaux ioniques dans les membranes environnantes se produisent rapidement à cause de la dégradation très rapide par l'acétylcholinestérase. Pour la succinylcholine,

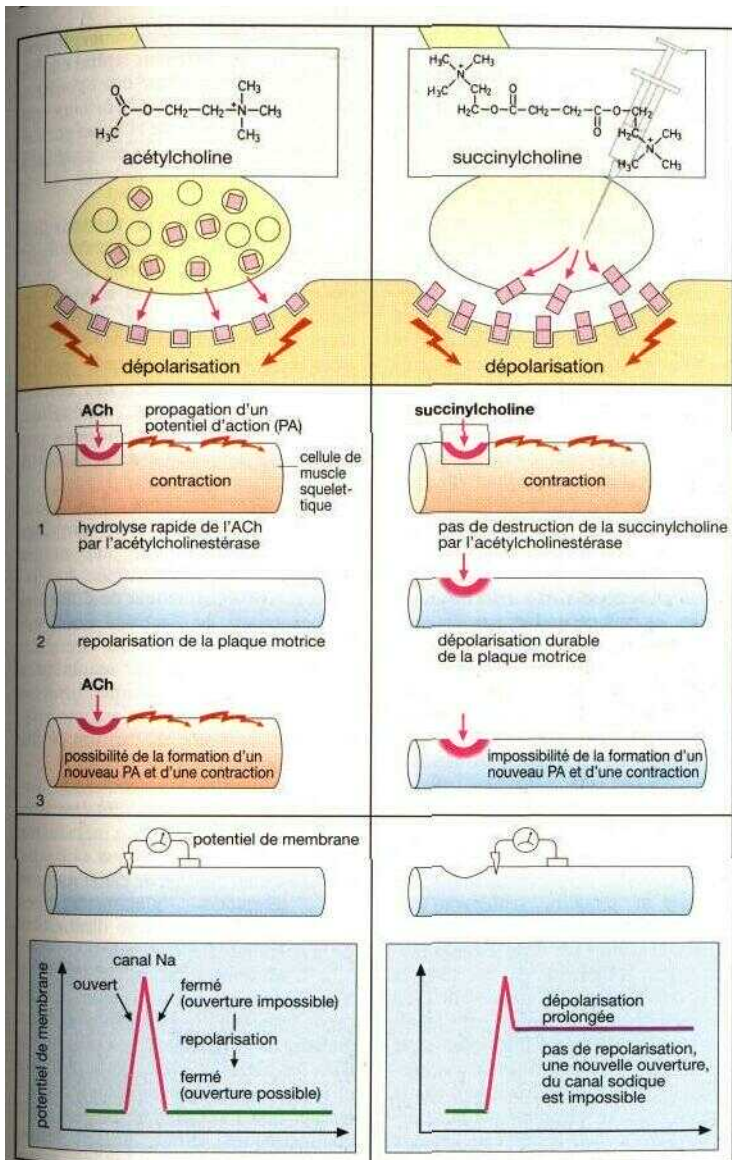
la dépolarisation de la plaque motrice et également du domaine membranaire alentour persiste. Les canaux sodiques sont maintenus dans un état inactivé et de ce fait il n'est pas possible de générer un potentiel d'action dans les membranes environnantes.

Comme la plupart des fibres musculaires sont innervées par l'intermédiaire d'une seule plaque motrice l'excitation de celle-ci permet la propagation d'un potentiel d'action à travers la membrane cellulaire sur plus de 30 cm. Le blocage des potentiels d'action maintient la fibre musculaire dans un état relâché.

L'action d'une dose habituelle de succinylcholine persiste seulement une dizaine de minutes. Elle est souvent administrée au début d'une anesthésie pour faciliter l'intubation. L'action de la succinylcholine n'est pas augmentée de façon nette par les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase. Chez les rares patients ayant un déficit génétique en pseudocholinestérase (estérase non spécifique), l'action de la succinylcholine est notablement prolongée.

Comme la dépolarisation prolongée est associée à un efflux d'ions  $\text{K}^+$ , on peut aboutir à une hyperkaliémie (avec danger d'arythmies cardiaques). C'est seulement dans quelques types de muscle (par exemple les muscles externes de l'œil) que les fibres musculaires sont innervées par plusieurs plaques motrices. Dans ce cas, la succinylcholine déclenche une dépolarisation répartie sur la totalité de la fibre. Ceci est associé à une contraction prolongée : la pression interne de l'œil s'élève, ce qui doit être surveillé pendant une opération de l'œil.

Pour les muscles squelettiques dont le nerf a été sectionné, on observe que les récepteurs de l'acétylcholine se répartissent sur la totalité de la membrane de la fibre. Dans ce cas également, la succinylcholine produirait une dépolarisation prolongée et une contracture ainsi que le déclenchement d'une hyperkaliémie. Ceci peut par exemple se produire à la suite d'une opération chez un patient polytraumatisé.



A. Effet d'un myorelaxant dépolarisant : succinylcholine



## Antiparkinsoniens

La maladie de Parkinson (paralysie agitante) est associée à une destruction des neurones dopaminergiques qui relient la *substantia nigra* au *corpus striatum* et participent au contrôle des activités motrices extrapyramidales en inhibant l'activité des neurones cholinergiques. La maladie repose sur un déficit en dopamine (D) et un excès relatif en acétylcholine. Les principaux symptômes de la maladie sont : une pauvreté de mouvement (akinésie) une rigidité des muscles (rigor) et des tremblements (tremor).

A l'aide de moyens pharmacologiques, on cherchera à équilibrer et compenser la carence en D ou à diminuer la prépondérance de l'activité cholinergique.

**L-DOPA.** Comme il s'agit d'un déficit en D dans le système nerveux central, il est nécessaire de remplacer la D dans ce système. La D, catécholamine polaire, ne peut cependant pas traverser la barrière hémato-encéphalique. C'est pourquoi on utilisera son précurseur la **L-DihydroxyPhénylAlanine (L-DOPA)** qui, en tant qu'acide aminé, sera transportée de façon active à travers la barrière hémato-encéphalique, et sera ensuite décarboxylée in situ par la DOPA-décarboxylase pour donner la D.

La L-DOPA apportée est également transformée en D à l'extérieur du cerveau. Elle n'est cependant pas nécessaire et produira seulement des effets indésirables (tachycardie, altérations du rythme par suite d'une stimulation des récepteurs (3i [p. 114] et chute de tension). La formation de D en périphérie peut être inhibée par l'administration simultanée d'inhibiteurs de la DOPA-décarboxylase (*carbidopa*, *benserazide*). Ceux-ci ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique et la décarboxylation dans le cerveau demeure inchangée.

Les effets secondaires d'une élévation cérébrale de la concentration de D peuvent être : hyperkinésie, vomissements, altérations psychiques.

## Agonistes dopaminergiques

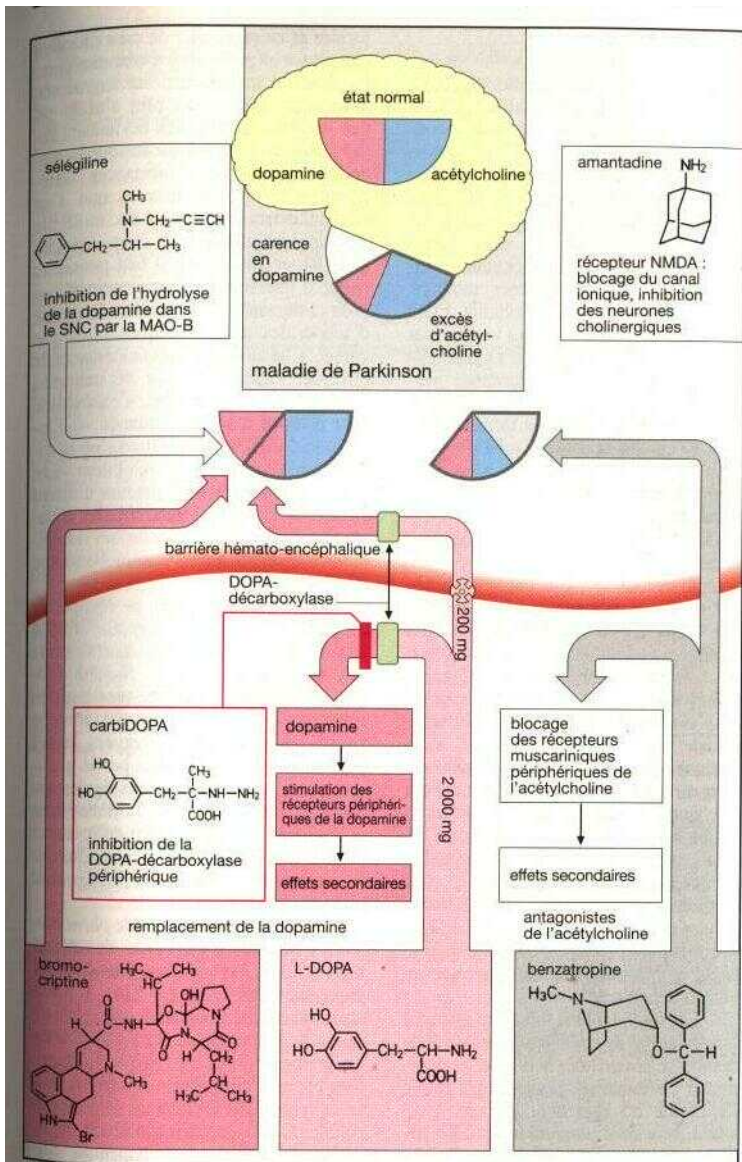
Pour compenser le déficit central en dopamine, on peut utiliser des agonistes dopaminergiques comme la *bromocriptine* (p. 114), le lisuride et le pergolide. Les effets secondaires de ces agonistes ne sont pas différents de ceux de la L-DOPA.

**Inhibiteurs de la monoamine oxydase-B (MAO-B).** La monoamine oxydase existe sous forme de deux isoenzymes la MAO-A et la MAO-B. Le foie contient les deux formes, le corps strié est riche en MAO-B. Cette isoenzyme peut être bloquée par la *sélégiline* ; la dégradation des aminés biogènes (noradrénaline, adrénaline, sérotonine) en périphérie ne sera pas bloquée car la capacité de la MAO-A demeure.

**Anticholinergiques.** Les antagonistes des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine ayant une action centrale (par ex. *bemtropine*, *bipéridène*, p. 106), permettent de diminuer l'excès relatif de l'activité cholinergique (en particulier les tremblements). Les effets secondaires typiques, de type atropinique, limitent les doses utilisables. Il n'est pas possible d'obtenir une disparition totale des symptômes.

**Amantadine.** Au début de la maladie, les symptômes peuvent être atténués avec l'amantadine. Le mécanisme d'action de l'amantadine est vraisemblablement un blocage du canal ionique des récepteurs glutamatergiques NMDA, et finalement une diminution de la libération d'acétylcholine.

L'administration de L-DOPA ou d'un agoniste dopaminergique constitue le traitement le plus efficace de la maladie de Parkinson. C'est seulement dans les stades précoces de la maladie et lorsque certains symptômes prédominent que l'amantadine ou les anticholinergiques seront utilisés seuls. Dans les stades plus tardifs, on devra combiner plusieurs antiparkinsoniens pour contrôler les symptômes de la maladie.



# A. Antiparkinsoniens

## Antiépileptiques

L'épilepsie est une maladie cérébrale chronique, d'étiologie variable, caractérisée par une excitation neuronale incontrôlée, survenant par accès et limitée dans le temps. La décharge électrique qui peut toucher une zone cérébrale de taille variable peut être mise en évidence sur l'électroencéphalogramme sous forme d'une activité synchronisée et peut se manifester par des phénomènes moteurs, sensitifs, psychiques ou végétatifs. Etant donné que la zone du cerveau touchée par la stimulation électrique, mais également l'origine de la décharge électrique peuvent être très variables, l'épilepsie peut se manifester sous différentes formes. D'un point de vue thérapeutique, on distingue :

- les crises généralisées ou focales ;
- les crises avec ou sans perte de conscience ;
- les crises avec ou sans déclencheur connu.

Compte tenu de la courte durée des accès de convulsion un traitement médicamenteux immédiat n'est pratiquement pas possible. Les antiépileptiques servent surtout à la prévention des crises et seront utilisés dans ce but de façon chronique. Ce n'est que lorsqu'un état épileptique persiste (succession de plusieurs accès cloniques-toniques) qu'un traitement d'urgence est appliqué, le plus souvent avec une benzodiazépine, si possible en i.v., ou à défaut par voie rectale.

Les cellules entraînées sont indispensables au déclenchement de la crise d'épilepsie. Elles se distinguent des autres cellules nerveuses par l'instabilité de leur potentiel de repos, ce qui signifie qu'à la fin d'un potentiel d'action, persiste un courant dépolarisant.

Les interventions thérapeutiques ont donc pour but de stabiliser le potentiel de membrane des cellules nerveuses et de diminuer l'excitabilité. Dans chaque forme d'épilepsie on cherchera d'abord à atteindre à l'aide d'un médicament une période dépourvue de crise. Dans le cas d'accès généralisés, c'est en général l'acide valproïque qui sera le premier choix, tandis que dans le cas de crises

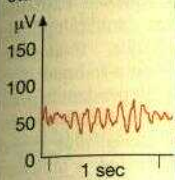
focales et en particulier de crises focales complexes on préférera la carbamazépine. La dose du médicament est augmentée jusqu'à ce qu'il n'y ait plus d'accès ou que les effets secondaires deviennent insupportables. Ce n'est que lorsque la monothérapie avec des substances différentes n'est pas suffisante, que l'on recommandera le passage à une molécule de deuxième intention ou à une association (B), et dans ce cas il faut penser au risque d'interactions pharmacocinétiques (voir ci-dessous). Le véritable mécanisme d'action des antiépileptiques n'est pas connu. Chacune des substances semble diminuer l'excitabilité par de multiples mécanismes. En principe, l'excitabilité d'un neurone peut être diminuée via l'inhibition d'un neurone excitateur ou la stimulation d'un neurone inhibiteur. Les principaux neurones excitateurs utilisent comme neurotransmetteur l'acide glutamique, les principaux neurones inhibiteurs utilisent l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA) (191 A).

Il existe trois types de récepteurs du glutamate, dont le récepteur NMDA joue d'un point de vue thérapeutique le rôle le plus important (le N-méthyl-D-aspartate est un agoniste de synthèse très sélectif). Il s'agit d'un canal ionique activé par un ligand, à travers lequel pénètrent après stimulation par le glutamate, des ions sodium mais également calcium. La lamotrigine, la phénytoïne et le phénobarbital inhibent entre autres la libération de glutamate ; lefelbamate se comporte comme un antagoniste glutamatergique.

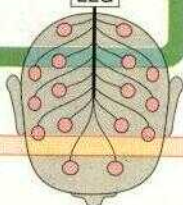
Les benzodiazépines et le phénobarbital renforcent l'activation des récepteurs GABA<sub>A</sub> par une libération physiologique de GABA (B) (p. 224). L'influx accru de chlore s'oppose à une dépolarisation de la membrane. Le progabide est un analogue direct du GABA. La tiagabine bloque l'élimination du GABA de la fente synaptique, en inhibant la recapture cellulaire. La vigabatrine inhibe la dégradation du GABA ; la gabapentine augmente la disponibilité de l'acide glutamique en tant que précurseur pour la synthèse du GABA (B).

substances pour le traitement d'un état épileptique : benzodiazépines, ex. diazépam

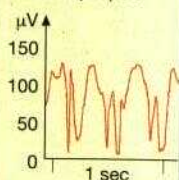
état de veille normal



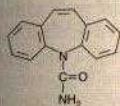
EEG



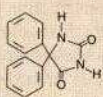
crise d'épilepsie



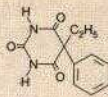
prévention médicamenteuse d'une crise d'épilepsie



carbamazépine



phénytoïne



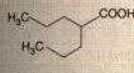
phénobarbital



primidone



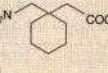
éthosuximide



acide valproïque



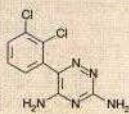
vigabatrine



gabapentine



felbamate



lamotrigine

## A. Crise d'épilepsie, EEG, antiépileptiques

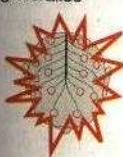
accès partiel  
(local, focal)



crise simple

crise complexe

accès généralisé



accès tonique-clonique (grand mal)

accès tonique

accès clonique

accès myocloniques

absences

1er

2e

3e choix

carbamazépine

ac. valproïque, phénytoïne

primidone, phénobarbital

+ vigabatrine ou gabapentine ou lamotrigine

ac. valproïque

carbamazépine, phénytoïne

lamotrigine, primidone, phénobarbital

+ vigabatrine ou gabapentine ou lamotrigine

éthosuximide

+ lamotrigine ou clonazépam

au choix  
simultanément

## B. Indications et choix d'antiépileptiques

La *carbamazépine* l'acide valproïque et la *phenylsulfonamide* bloquent des canaux sodiques dépendants du potentiel et inhibent la propagation de l'excitation électrique

L'*ethosuximide* bloque entre autres un canal calcique neuronal de type T (A). Il occupe une position à part car il n'est actif que dans les cas d'absences.

Tous les antiepileptiques présentent des effets secondaires mais avec une intensité très variable. Pratiquement chaque traitement antiepileptique est accompagné d'une *sedation* d'une *baisse de concentration* et d'une *diminution* de la *motivation*. De plus, des altérations cutanées ou de la formule sanguine peuvent imposer un changement du produit antiepileptique. Le phénobarbital, la primidone et la phénytoïne peuvent conduire à une *ostéomalacie* (prévention par la vitamine D) ou à une *anémie mégaloblastique* (prévention par l'acide folique). Au cours du traitement par la phénytoïne, on peut observer chez environ 20 % des patients un développement des gencives (hyperplasie gingivale).

L'**acide valproïque** est moins sédatif que les autres anticonvulsifs, les effets secondaires les plus fréquemment observés sont des tremblements, des douleurs gastro-intestinales et une augmentation de poids. Une chute réversible des cheveux est également une des conséquences plus rares du traitement. On observe très rarement des atteintes hépatiques dangereuses en particulier chez les enfants de moins de trois ans.

Lors de l'administration de **carbamazépine** et en particulier à la suite d'une augmentation rapide de la dose, peuvent apparaître, à côté de la sédation et d'une sensation d'engourdissement, des signes d'intoxication : nystagmus, ataxie, vision double. On observera souvent des douleurs gastro-intestinales et des éruptions cutanées. La carbamazépine a un effet antidiurétique (sensibilisation du tubule collecteur à la vasopressine → empoisonnement par l'eau).

La carbamazépine est également utilisée pour le traitement d'une névralgie trigémiale ou de douleurs neuropathiques.

L'acide valproïque, la carbamazépine et d'autres antiepileptiques augmentent le risque tératogène. Cependant, il est contre-indiqué d'interrompre le traitement pendant la grossesse car le risque pour l'embryon durant une crise est encore plus grand. Dans ces conditions, on s'attachera avec un soin particulier à utiliser la dose la plus faible ayant une action préventive fiable et on cherchera à éviter des altérations du tube neural par l'administration de doses élevées d'acide folique.

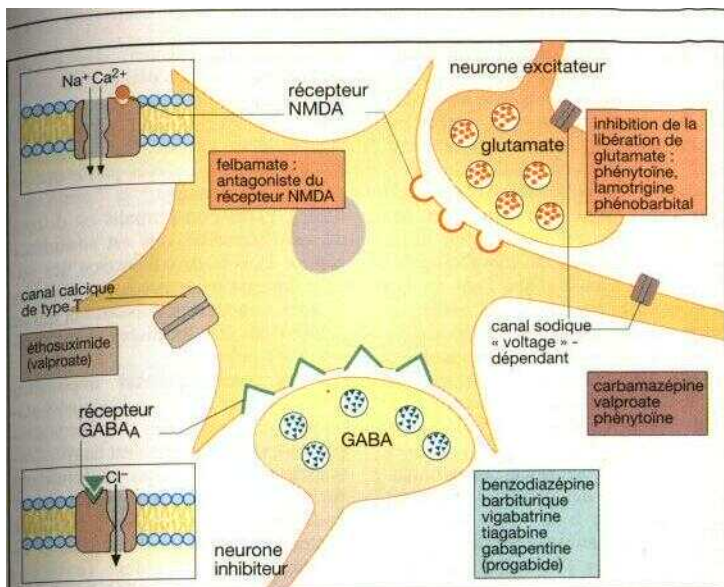
La carbamazépine, la phénytoïne et d'autres anticonvulsifs induisent dans le foie la synthèse d'enzymes participant à la dégradation des médicaments. La *combinaison d'anticonvulsifs* mais également l'administration simultanée d'autres médicaments peuvent conduire à des **interactions** ayant une répercussion **clinique** (surveillance accrue des niveaux plasmatiques).

D'autres substances peuvent être utilisées dans les **épilepsies** de l'enfant, souvent difficiles à soigner : ce sont par exemple le bromure, l'ACTH et la dexaméthasone, un glucocorticoïde.

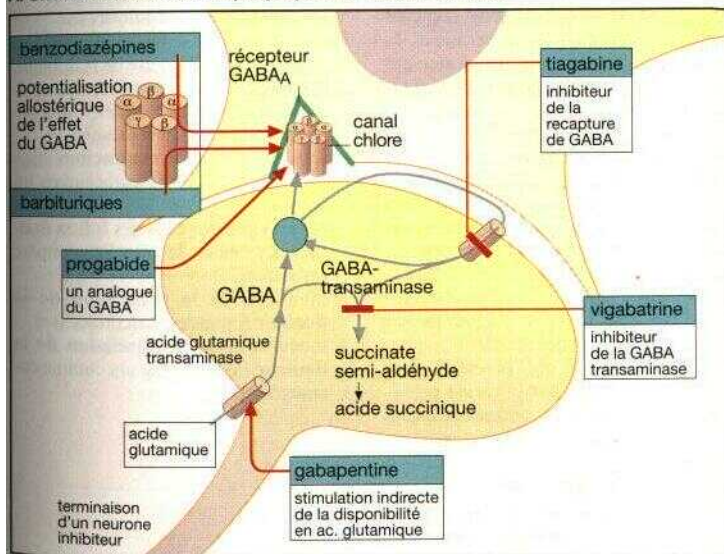
Il faut noter qu'un ensemble de médicaments peut diminuer le seuil **d'apparition de crampes** (neuroleptiques, l'isomazide, un antituberculeux ou les antibiotiques  $\beta$ -lactames à forte dose) et sont donc contre-indiqués chez des patients épileptiques.

Les **benzodiazépines** sont peu utilisées pour des traitements de longue durée à cause de l'apparition de phénomènes de tolérance mais ils constituent le traitement de choix pour une crise d'épilepsie.

Le **clométhazol** peut également être utilisé lors de la survenue d'une crise. Le plus souvent, il servira au traitement d'états agités, en particulier les délirs alcooliques (ou peuvent apparaître entre autres des convulsions).



### A. Sites d'action des antiépileptiques au niveau neuronal



### B Sites d'action possibles des antiépileptiques dans une synapse GABAergique



## Origine et conduction de la douleur

Le terme de douleur désigne un spectre de sensations dont les caractéristiques peuvent être très différentes et dont l'intensité peut aller du désagréable à l'insupportable. Les stimuli douloureux sont enregistrés par des récepteurs physiologiques, peu différenciés sur le plan morphologique (récepteurs sensitifs) qui sont en fait des terminaisons nerveuses libres. Le corps cellulaire du neurone bipolaire afférent 1 est situé dans le ganglion spinal. La conduction de la douleur est assurée par des fibres non myélinisées (fibres C, vitesse de conduction 0,5-2 m/s) et des fibres myélinisées (fibres AS, 5 à 30 m/s.). Les terminaisons nerveuses des fibres A8 répondent à la chaleur et à de fortes pressions, tandis que les terminaisons des fibres C réagissent aux stimuli chimiques (H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, histamine, bradykinine...). Qui'elle soit provoquée par un stimulus chimique, mécanique ou thermique, la sensation douloureuse est fortement renforcée en présence de prostaglandines (p. 194).

Des signaux chimiques sont à la base des douleurs consécutives à une inflammation ou une ischémie (angine de poitrine, infarctus) ou encore des fortes douleurs provoquées dans la cavité abdominale par une extension ou une stimulation spastique des organes musculaires lisses, et qui sont entretenues par une hypoxie s'achevant en tétanie (douleurs viscérales).

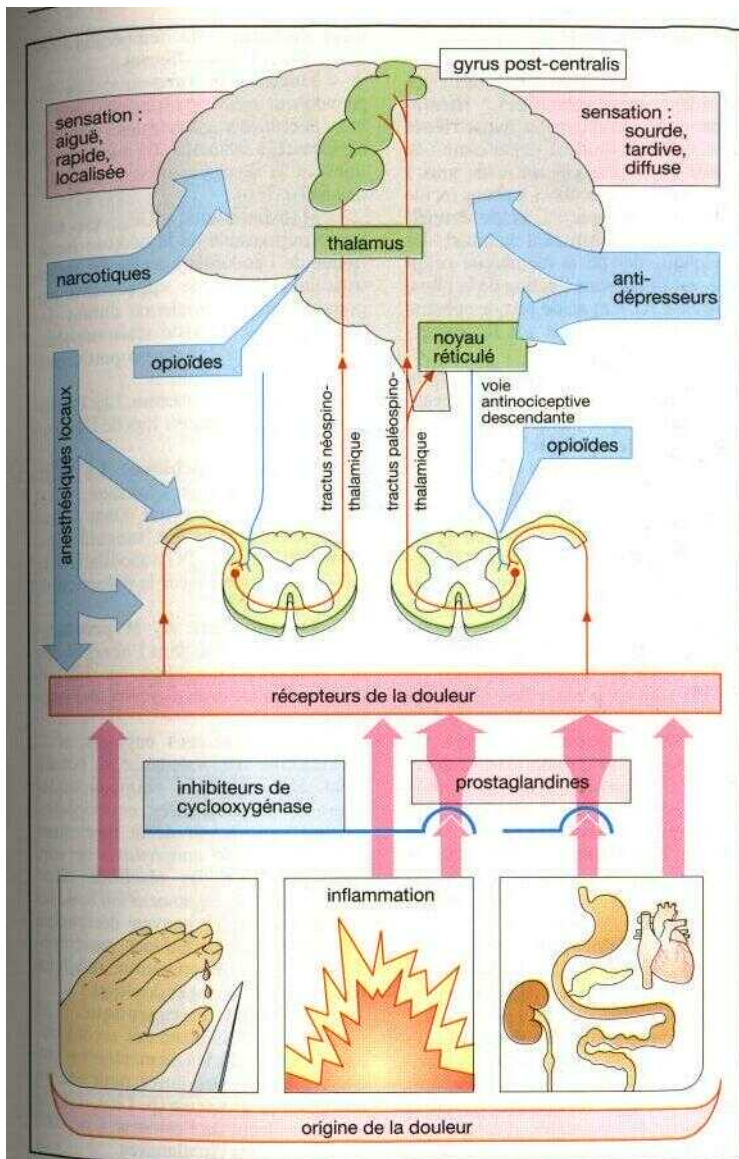
Les fibres A8 et C pénètrent dans la moelle épinière par la racine postérieure ; après relais sur un autre neurone la voie croise de l'autre côté et parvient au cerveau par le cordon antérieur. Au cours de l'évolution, les tractus néo- et paléospinothalamiques se sont différenciés. La zone des noyaux thalamiques dans laquelle aboutissent les fibres du tractus

néothalamique, envoient des impulsions dans des aires définies du gyrus post-centralis. Un stimulus empruntant cette voie sera ressenti comme plus aigu et mieux localisé. Dans le cas des noyaux anciens innervés par le tractus paléospinothalamique, la projection dans le gyrus post-centralis est diffuse de sorte que cette voie est considérée comme la voie de conduction des stimuli donnant naissance à des douleurs sourdes, tarabaudantes, cuisantes et qui ne peuvent pas être localisées avec précision par l'individu.

La conduction des impulsions dans le tractus néo- et paléospinothalamique est modulée par des fibres descendantes dont l'origine est dans la formation réticulée et qui se terminent dans la moelle épinière au niveau du relais entre les neurones 1 et 2 (**système antinociceptif descendant**). Par la libération d'oligopeptides (enképhalines), elles peuvent inhiber le passage du neurone 1 au neurone 2.

La **sensation douloureuse** peut être influencée de la façon suivante :

- interruption de la cause de la douleur,
- diminution de la **sensibilité des nocicepteurs** (antipyrétiques, analgésiques, anesthésiques locaux),
- interruption de la **conduction** dans les nerfs sensitifs (anesthésiques locaux),
- suppression du relais des **influx douloureux** dans la moelle épinière (opioïdes),
- inhibition de la **perception de la douleur** (opioïdes, narcotiques) et
- modulation de l'**assimilation de la douleur** (antidépresseurs comme co-analgésiques).



A. Origine et propagation de la douleur

## Eicosanoïdes

**Formation et métabolisme.** Les eicosanoïdes, prostaglandines, thromboxane, prostacycline et leucotriènes proviennent dans l'organisme de l'acide arachidonique, un acide gras à 20 carbones et 4 doubles liaisons (acide eicosa-tétra-énoïque). L'acide arachidonique, un constituant habituel des phospholipides de la membrane cellulaire, est libéré sous l'action de la phospholipase  $A_2$ . Cet acide sert de substrat à la cyclooxygénase et aux lipooxygénases.

La formation des prostaglandines (PG), de la prostacycline et du thromboxane passe par l'intermédiaire d'un endoperoxyde cyclique. Dans le cas des PG, il se forme dans la chaîne carbonée de l'acide gras un noyau cyclopentane. Avec la lettre suivant l'abréviation PG (D, E, P, G, H ou I) est indiquée la différence entre les substituants hydroxyles ou cétones ; l'indice donne une information sur le nombre de doubles liaisons, et la lettre grecque sur la position du groupe hydroxyle en C9 (sur la figure est représentée la  $PGF_{2\alpha}$ ). Les PG sont en premier lieu dégradées par l'enzyme 15-hydroxy-prostaglandine déshydrogénase. Dans le plasma, l'inactivation se produit très rapidement, en un passage à travers le poulmon ; 90 % des prostaglandines présentes dans le plasma seront dégradées. Il s'agit d'hormones locales, qui ne s'accumulent en concentrations biologiquement actives qu'à l'endroit de leur formation.

**Effets biologiques.** Chacune des prostaglandines ( $PGE$ ,  $PGF$ ,  $PGI$  = prostacycline) présente des propriétés biologiques distinctes.

**Récepteurs de la douleur.** Les PG augmentent la sensibilité aux stimuli douloureux usuels (p. 192), ceci signifie que pour un stimulus donné, la fréquence du potentiel d'action déclenché au niveau des nerfs sensitifs est augmentée.

**Centre régulateur de la température** dans l'hypothalamus. Les PG augmentent la valeur seuil du centre

thennorégulateur, la température de l'organisme s'élève (fièvre).

**Muscles des vaisseaux.** Les PG provoquent une vasodilatation.

**Sécrétions gastriques.** Les PG accélèrent la formation de mucus et diminuent la sécrétion d'acide chlorhydrique (p. 166).

**Menstruations.**  $PGF_{2\alpha}$  est sans doute responsable de la nécrose ischémique de l'endomètre avant les menstruations ; en cas de saignements importants ou de douleurs durant les menstruations, il existe vraisemblablement un déséquilibre des proportions de chaque prostaglandine.

**Musculature utérine.** Les PG stimulent les contractions lors de l'accouchement.

**Muscles bronchiques.** La  $PGE_2$  provoque une bronchodilatation.

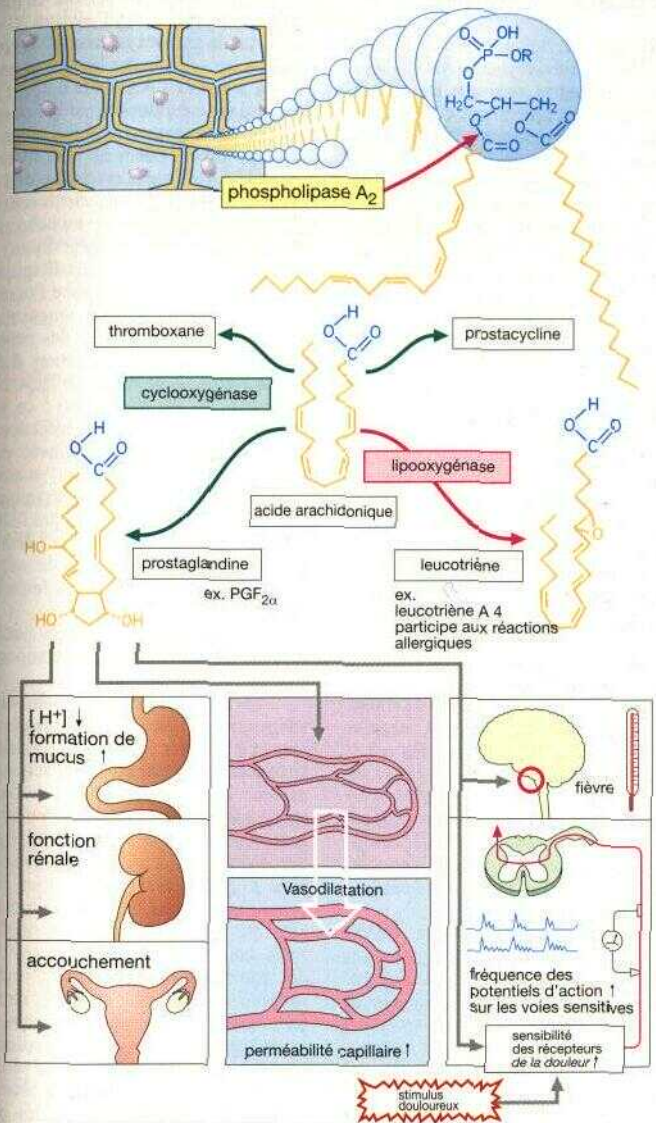
**Flux sanguin rénal.** Dans le cas d'une réduction du flux sanguin rénal seront libérées des PG vasodilatatrices qui vont contrebalancer la réduction de l'irrigation.

**Thromboxane  $A_2$**  et prostacycline jouent un rôle dans l'agrégabilité des plaquettes sanguines (p. 148) et dans la régulation du diamètre des vaisseaux.

Les leucotriènes augmentent la perméabilité des vaisseaux et constituent des substances chimiotactiques pour les polynucléaires neutrophiles. Comme constituants de la *slow reacting substance of anaphylaxis* ce sont des médiateurs des réactions allergiques (p. 320) ; en association avec les prostaglandines, ils peuvent déclencher l'ensemble des symptômes caractéristiques d'une inflammation (chaleur, rougeur, gonflement et douleur).

**Utilisation thérapeutique.** Les dérivés des prostaglandines seront utilisés pour le déclenchement d'un accouchement et entre autres, pour une interruption de grossesse (p. 126), dans le cas d'un ulcère de l'estomac (p. 166) ou de désordres circulatoires.

La tolérance est mauvaise car elles ne peuvent pas être administrées connue hormone locale mais doivent plutôt être utilisées de façon systémique.



### A. Origine et action des prostaglandines

**Analgésiques antipyrétiques**

Le paracétamol, les acides amphiphiles tels l'acide acétylsalicylique (AAS), l'ibuprofène et d'autres ainsi que les dérivés de la pyrazolone, métamizole et propyphénazone sont appelés **analgésiques antipyrétiques**, car ils possèdent tous, à la différence des analgésiques opioïdes, la propriété de faire baisser la fièvre.

Le **paracétamol** a une bonne activité contre les maux de tête et les maux de dents, mais il est moins actif contre les douleurs viscérales ou inflammatoires. Son mécanisme d'action est inconnu. La molécule peut être administrée per os ou sous forme de suppositoire (dose individuelle 0,5-1 g). L'action se manifeste après environ 30 minutes et dure à peu près 3 h. Le paracétamol se conjugue dans l'organisme avec l'acide glucuronique ou l'acide sulfurique au niveau du groupement OH phénolique, et est éliminé par le rein sous cette forme. Aux doses thérapeutiques, une fraction plus faible sera oxydée sous forme d'une N-acétyl-p benzoquinonimine qui sera éliminée après conjugaison au glutathion. En cas de prise de doses élevées (environ 10 g), le niveau de glutathion dans le foie ne suffit plus à assurer l'élimination et la quimonimine réagit avec certains composants des cellules hépatiques : les cellules meurent : nécrose hépatique. Cependant, si dans les 6-8 h suivant l'absorption d'une dose élevée de paracétamol, on injecte par voie i.v. la N-acétylcystéine, un donneur de groupements SH, il est possible d'éviter les lésions hépatiques. Un usage régulier pendant des années peut provoquer une altération des fonctions rénales.

**L'acide acétylsalicylique (AAS)** possède à côté de son effet analgésique et antipyrétique une action antiphlogistique. Les effets peuvent être attribués à une inhibition de la cyclooxygénase (p. 194). L'AAS peut être utilisée per os en comprimé, ou en solution en utilisant un comprimé effervescent ou encore injectée sous forme de lysinate (dose analgésique ou antipyrétique 0,5-1 g). L'AAS est rapidement hydrolyse d'abord dans l'intestin et plus tard dans le sang en donnant l'acide salicylique. L'effet de l'AAS dure

plus longtemps que ne persiste la molécule dans le plasma ( $t_{1/2}$  d'environ 20 minutes), car la cyclooxygénase est inhibée de façon irréversible par liaison du erou pement acétyl de l'AAS et la durée d'action est donc conditionnée par la nouvelle synthèse de l'enzyme. De plus, l'acide salicylique peut également contribuer à l'effet. L'AAS irrite la muqueuse de l'estomac (p. 198). Chez des patients sensibilisés, il peut déclencher une bronchoconstriction (asthme aux analgésiques) et d'autres réactions pseudoallergiques) (p. 198). Comme l'AAS inhibe l'aggrégation des plaquettes (p. 148) sanguines, il ne doit pas être utilisé chez des patients ayant des troubles de coagulation. Il faut faire attention au syndrome de Reye chez les enfants et les adolescents ; ce syndrome est observé lors d'une infection virale associée à de la fièvre avec prise d'AAS ; son pronostic est mauvais (altérations cérébrales et hépatiques). L'administration d'AAS n'est pas recommandée à la fin de la grossesse : diminution des contractions, risque de saignements chez la mère et l'enfant, fermeture prématurée du canal artériel.

Les **anti-inflammatoires acides** (p. 198 et suivantes) se comportent comme l'AAS.

Le plus puissant des analgésiques antipyrétiques est le **métamizole**. Il permet d'atténuer également les douleurs viscérales. Son mécanisme d'action est inconnu. Il est absorbé de façon suffisante après administration orale ou rectale et peut, étant soluble dans l'eau, être injecté. Son métabolite actif, la 4-aminophénazone a une demi-vie plasmatique ( $t_{1/2}$ ) d'environ 5 heures. La prise de métamizole est associée à un risque rarissime mais dangereux d'agranulocytose. Chez des personnes sensibilisées, on peut en particulier déclencher un choc circulatoire après administration intraveineuse. Le métamizole doit être utilisé seulement dans les états douloureux qui ne peuvent pas être traités par d'autres substances. Vraisemblablement, les propriétés pharmacologiques et toxicologiques de la/w-pyphénazone sont identiques à celles du métamizole.

**paracétamol**

CC(=O)Nc1ccc(O)cc1

mal aux dents, maux de tête, fièvre, douleur inflammatoire, douleur abdominale, colique

surdosage aigu (>10g), abus chronique

lésion hépatique, lésion rénale

**acide acétylsalicylique**

CC(=O)Oc1ccccc1C(=O)O

broncho-constriction, mal supporté par les muqueuses de l'estomac et de l'intestin, risque de saignement dû à des altérations de la coagulation du sang

**métamizole**

CN1C(=O)N(C)C(S(=O)(=O)O)C1

agranulocytose, risque de choc

A. Analgésiques antipyrétiques



**Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

A dose relativement élevée ( $\geq 4$  g/j) l'acide acétylsalicylique (AAS, p. 196) peut exercer des effets anti-inflammatoires dans les maladies rhumatismales, par exemple la polyarthrite rhumatoïde. Dans cette gamme de concentrations peuvent cependant se manifester des signes de surdosage au niveau du SNC (bourdonnements d'oreille, vertiges, étourdissements, etc.). La recherche de médicaments mieux tolérés a conduit au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Leur caractéristique commune est leur caractère acide (**anti-inflammatoires acides**). Il s'agit soit d'un *acide carboxylique* (par ex. le diclofénac, l'ibuprofène, le naproxène, l'indométacine [formule p. 315]) ou bien des *acides énoïl* (par ex. azapropazone, piroxicam ainsi que la phénylbutazone connue depuis longtemps mais mal tolérée).

Ces substances analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires agissent comme l'AAS et bloquent la *cyclooxygénase*, mais de façon réversible contrairement à l'AAS. Ces substances ne conviennent donc pas comme inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire. Le choix d'un traitement reposera sur les différences de propriétés pharmacocinétiques et d'effets secondaires.

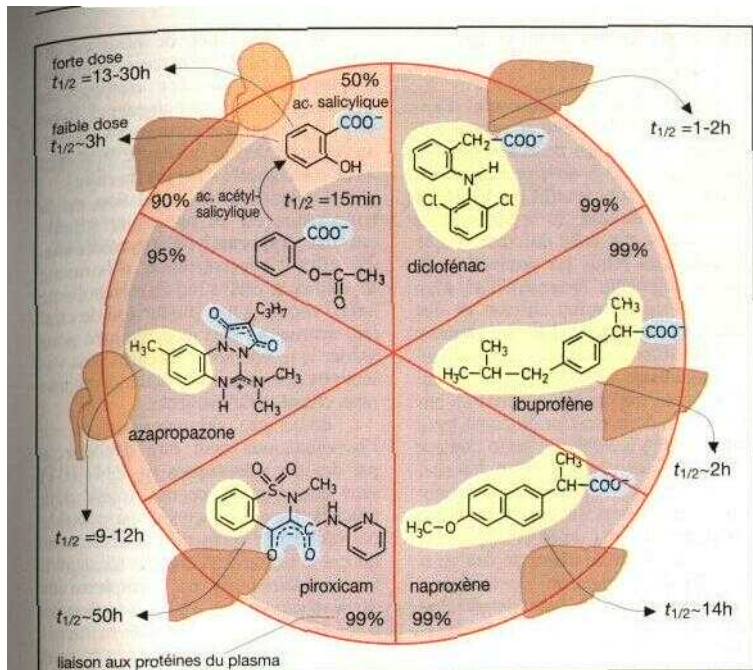
**Pharmacocinétique.** Les AINS sont bien absorbés par voie entérale. Leur liaison aux protéines plasmatiques est élevée (A). Ils seront éliminés avec une rapidité très variable ; comparez par exemple le diclofénac ( $t_{1/2} = 1-2$  h) et le piroxicam ( $t_{1/2} \sim 50$  h). Cet aspect joue un rôle important en ce qui concerne la fréquence des prises et le danger d'accumulation. L'élimination de l'*acide salicylique*, le métabolite formé très rapidement à partir de l'AAS, présente comme particularité de dépendre de la dose. Sauf dans le cas d'une urine alcaline, l'acide salicylique est aisément réabsorbé par le rein. Une conjugaison hépatique préalable, principalement sur la glycine (ac. salicylurique) ou sur l'acide glucuronique, est une condition nécessaire à une élimination rapide. C'est lors de l'administration d'une dose importante que l'on remarque

la capacité limitée des réactions de conjugaison : l'augmentation de l'élimination ne dépend alors que de l'excrétion rénale de l'acide salicylique non métabolisé, qu'il s'effectue assez lentement.

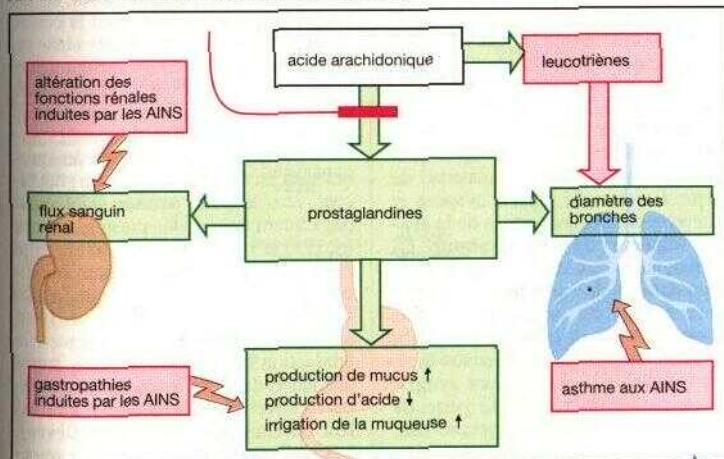
**Effets secondaires** caractéristiques du groupe (B). Ils peuvent être attribués à l'inhibition de la cyclooxygénase. Les plus fréquents, *altérations de la muqueuse gastrique* avec risque d'ulcère peptique, sont dus principalement (à côté d'un effet acide direct) à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (PG) protégeant la muqueuse. La gastropathie peut être empêchée grâce à l'utilisation d'un analogue des PG, le misoprostol (p. 166). Chez des patients sensibilisés, peuvent se produire des crises d'*asthme*, vraisemblablement par suite d'une carence en prostaglandines bronchodilatatrices et une production accrue de leucotènes. Des réactions « pseudo-allergiques » semblables peuvent survenir avec toutes les molécules de ce groupe. Les PG jouent un rôle dans le contrôle de la circulation rénale comme antagonistes fonctionnels de l'angiotensine II et de la noradrénaline. Si leur libération est augmentée (à la suite d'une hypovolémie par ex.), l'inhibition de la synthèse de PG peut entraîner une *diminution de la circulation sanguine et des fonctions rénales*. D'autres actions secondaires sont la formation d'œdèmes et l'augmentation de la pression artérielle.

On doit également faire attention aux effets secondaires propres à chaque substance. Ils touchent par exemple le SNC (indométacine : maux de tête, engourdissement, confusion), la peau (piroxicam : hypersensibilité à la lumière) ou le sang (phénylbutazone : agranulocytose).

**Perspective.** Il existe deux isoenzymes de la cyclooxygénase : Cox-1 qui est exprimé de façon constitutive (permanente), par exemple dans l'estomac et les reins, et Cox-2 qui est formée au cours des réactions inflammatoires (forme inducible). Les AINS dont nous disposons aujourd'hui inhibent les deux isoenzymes. On recherche activement des inhibiteurs sélectifs de Cox 2 qui devraient théoriquement être mieux supportés.



### A. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)



### B. AINS : effets secondaires caractéristiques

### **Régulation thermique du corps et antipyrétiques**

La température du corps est d'environ 37° chez l'homme et varie à peu près de 1 °C au cours de la journée. Au repos, environ 25 % de la production de chaleur totale sont fournis par l'activité métabolique du foie, 20 % par celle du cerveau, 8 % par celle du cœur et 7 % par celle des reins. La production de chaleur augmente fortement lors d'un effort. La contribution absolue de ces organes à la **production de chaleur** varie peu lors d'une période d'activité de l'organisme si bien que le travail musculaire, qui au repos produit environ 25 % de la chaleur du corps, peut fournir Jusqu'à 90 % de cette chaleur lors d'une activité physique intense. Les vaisseaux sanguins qui irriguent la peau traversent la couche isolante formée par le tissu adipeux et permettent, en fonction du diamètre des vaisseaux et de l'irrigation, de fournir à l'environnement une quantité de chaleur très variable. L'irrigation de la peau peut représenter, selon les besoins, à peine plus de zéro à 30 % du débit cardiaque. Le **transport de chaleur** par le sang, du site de production à l'intérieur du corps vers la surface du corps, est ainsi une voie commode d'élimination de la chaleur.

À côté de la perte de chaleur par conduction et rayonnement, il est également possible d'éliminer de la chaleur par une **production** accrue de **sueur**. En effet, la sueur s'évapore et cette évaporation consomme de la chaleur (**chaleur de vaporisation**). La régulation du flux sanguin cutané et de la production de sueur par le système nerveux végétatif permet d'ajuster la **valeur effective de la température du corps** au seuil fourni par le centre thermorégulateur (A). Le système sympathique peut, soit réduire la perte de chaleur par une vasoconstriction, soit, inversement, l'augmenter par une sécrétion accrue de sueur. Le **tremblement des muscles** est un moyen de l'organisme pour augmenter la production de chaleur.

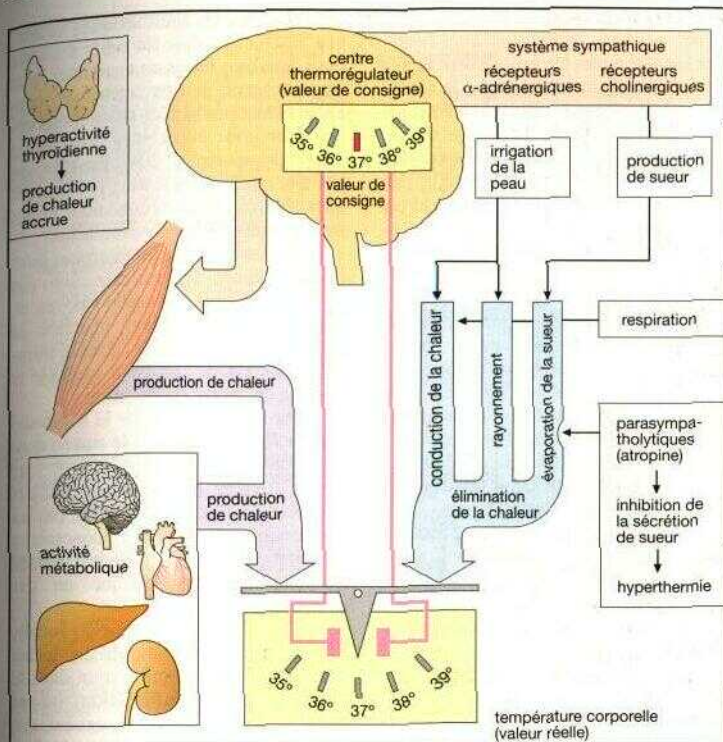
Si la production de sueur est inhibée par un empoisonnement par les **na. rasymphatholytiques** (ex. atropine) ], flux sanguin cutané est augmenté, si on ne peut parvenir par cette voie à une élimination de chaleur suffisante, on aboutit à une « surchauffe » (**hyperthermie**)

Le système de régulation de la température est en particulier stimulé par une **hyperactivité thyroïdienne**. En effet l'hypersécrétion d'hormone thyroïdienne (élévation du métabolisme basai) aboutit à une production de chaleur accrue qui doit être éliminée pour garder la température du corps à sa valeur physiologique ; les patients ont une peau chaude et transpirent.

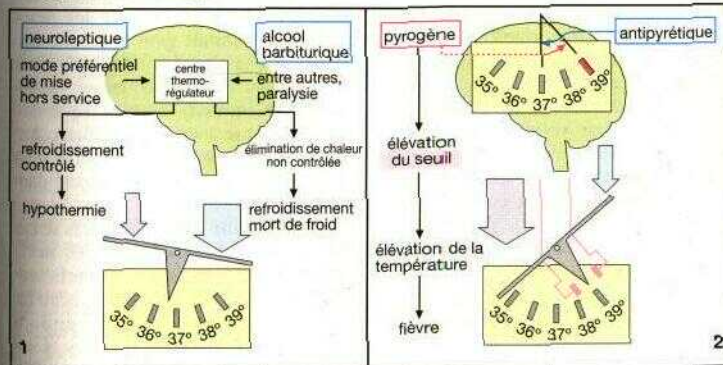
Le centre thennorégulateur de l'hypothalamus peut être déconnecté par des **neuroleptiques** (p. 234) (**BI**) sans que d'autres centres soient déjà touchés. De cette façon, il est possible de refroidir le corps d'un malade sans qu'une réaction se déclenche (frissons). Ceci peut être utilisé par exemple en cas de fièvre intense ou d'une opération du cœur utilisant une circulation extracorporelle, où la température du sang peut être diminuée jusqu'à 10 °C.

À doses élevées, l'**alcool** et les **barbituriques**, inhibent aussi le centre régulateur (**BI**) et produisent ainsi un refroidissement du corps, qui pour des températures extérieures plus basses peut conduire à une hypothermie mortelle (mort de froid des ivrognes)

Les pyrogènes (par ex. des produits du métabolisme bactérien) déplacent vers le haut, vraisemblablement par l'intermédiaire des prostaglandines (p. 194) la valeur du thermostat dans le centre régulateur (B2). L'organisme diminue la perte de chaleur par une vasoconstriction des vaisseaux cutanés (sensation de froid) et augmente la production de chaleur (frissons, tremblements) de façon à adapter la température effective de l'organisme à la valeur de consigne plus élevée (fièvre). Les **antipyrétiques** comme le paracétamol, l'acide acétylsalicylique et le métamizole (p. 196) rétablissent la valeur du thermostat (B2) et entraînent ainsi une chute de la fièvre.



## A. Régulation thermique



## B. Altérations de la régulation thermique

**Anesthésiques locaux**

Les anesthésiques locaux inhibent de façon réversible la formation et la transmission des stimuli dans les cellules nerveuses. Une action de ce type est recherchée lorsqu'il s'agit de pratiquer une intervention douloureuse, par exemple une opération chirurgicale ou une extraction dentaire.

**Mécanisme d'action.** La transmission de l'information dans les nerfs se produit sous la forme d'un potentiel d'action, un changement très rapide du potentiel de membrane, durant moins de 1 ms. La dépolarisation a pour origine un influx rapide d'ions Na vers l'intérieur de l'axone (A). Cet influx se produit à travers un canal protéique inclus dans la membrane qui à l'état ouvert (activé), laisse pénétrer rapidement de l'extérieur vers l'intérieur des ions sodium en suivant le gradient chimique ( $[Na^+]_{ext}$  environ 150 mM,  $[Na^+]_{int}$  environ 7 mM). Cet influx rapide de  $Na^+$  peut être inhibé par les anesthésiques locaux ; la transmission de l'excitation est bloquée (A).

Les principaux anesthésiques locaux existent en partie sous forme cationique amphiphile (voir aussi p. 206). Cette propriété physicochimique facilite l'accumulation aux interfaces, domaines frontières entre milieu polaire et apolaire. Ceux-ci se trouvent dans les membranes phospholipidiques et à l'intérieur des canaux protéiques. Ceci signifie que, dans certains cas, le blocage d'un canal sodique résulte de l'accumulation de l'anesthésique local dans le canal protéique. Il est certain que le site d'action peut également être atteint à partir du cytosol et que le produit doit alors traverser d'abord la membrane cellulaire (p. 204).

Des substances non chargées peuvent également exercer une action anesthésique locale ; dans ce cas, le site de liaison doit être recherché dans le domaine apolaire du canal ou dans la membrane lipidique qui l'entoure.

**Effets secondaires liés au mode d'action.** Comme l'influx de sodium

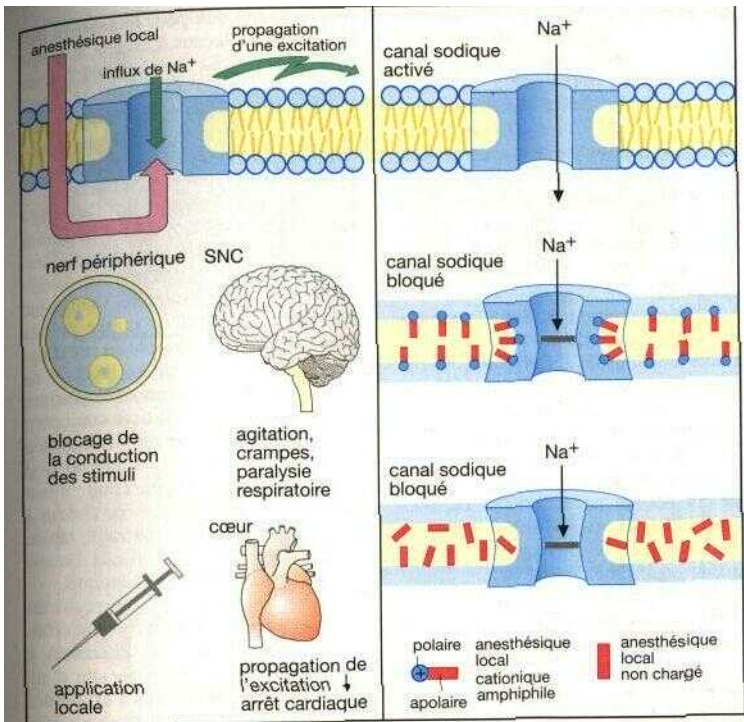
est bloqué par les anesthésiques locaux, non seulement dans les nerfs sensitifs mais dans tous les tissus excitables l'administration doit être effectuée soigneusement et en prenant les précautions nécessaires pour éviter une distribution dans l'organisme (p. 204). En effet, un passage rapide dans le sang peut provoquer des réactions secondaires systémiques indésirables :

Par un *blocage des neurones inhibiteurs dans le système nerveux central* : crampes, agitation (moyen de lutte contre les crampes : injection de benzodiazépine, p. 224) ; à concentration plus élevée paralysie générale et blocage du centre respiratoire.

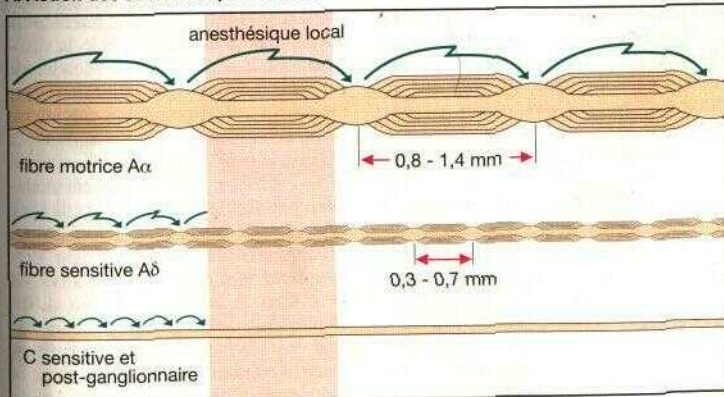
Par une *inhibition de la transmission de l'excitation dans le cœur* : anomalie de la conduction AV, arrêt cardiaque (moyen d'intervention : injection d'adrénaline). L'inhibition, par les anesthésiques locaux, des phénomènes d'excitation cardiaque peut être utilisée sur un plan thérapeutique en cas d'arythmie (p. 134).

**Types d'anesthésie locale.** L'utilisation d'une anesthésie locale peut s'effectuer par infiltration dans le tissu à anesthésier (**infiltration**), ou par injection dans le faisceau nerveux qui rassemble les fibres sensitives provenant de la région à endormir (**anesthésie de conduction** pour les nerfs, **anesthésie spinale** pour la moelle épinière), par application de la substance sur la peau et les muqueuses (**anesthésie de contact**). Dans chaque cas, l'anesthésique local doit diffuser jusqu'aux nerfs à anesthésier à partir d'un dépôt placé sur la peau ou injecté dans le tissu.

**Sensibilité élevée des nerfs sensitifs, sensibilité plus faible des nerfs moteurs.** La stimulation des nerfs sensitifs est déjà inhibée à des concentrations plus faibles que celles nécessaires pour bloquer les nerfs moteurs. Ceci peut provenir d'une plus grande fréquence des impulsions et d'une plus grande durée du potentiel d'action dans le cas des nerfs sensitifs. Ou bien c'est en rapport avec le diamètre respectif



### A. Action des anesthésiques locaux



### B. Inhibition de la conduction de l'influx dans différents types de fibres nerveuses



des nerfs sensitifs et des nerfs moteurs ou de l'intervalle entre les nœuds de Ranvier. Dans le cas d'une conduction saltatoire de l'influx, la membrane sera dépolarisée seulement au niveau des nœuds. Comme l'induction de la dépolarisation peut encore se produire malgré le blocage de trois ou quatre nœuds, la zone dans laquelle doit être présente une concentration d'anesthésique local suffisante pour inhiber cette conduction, est plus importante (p. 203 B).

Cette relation explique pourquoi les stimuli sensitifs qui passent par les fibres myélinisées de type A8 réagissent à l'administration d'anesthésiques locaux plus tard et avec moins de sensibilité que les stimuli qui empruntent les fibres C non myélinisées. Comme les fibres végétatives post-ganglionnaires ne comportent pas de couche de myéline, elles seront également bloquées par les anesthésiques locaux. La conséquence de ce phénomène est une dilatation des vaisseaux dans la zone anesthésiée, qui découle d'une diminution du tonus vasculaire maintenu par le système sympathique. Ce phénomène n'est pas souhaitable (voir ci-dessous).

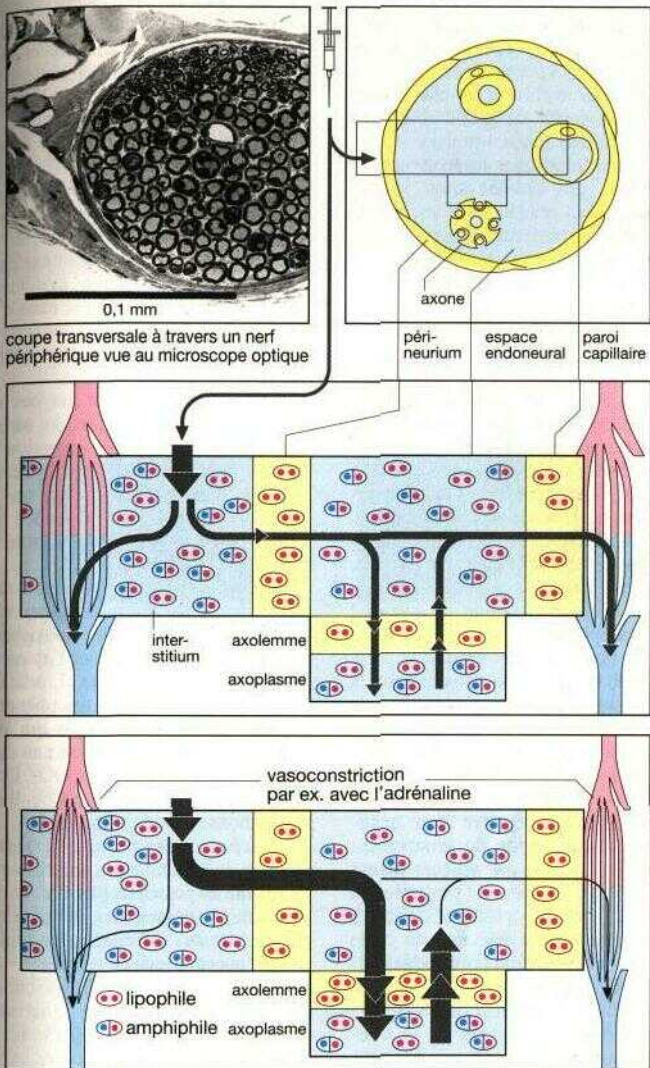
**Diffusion et action.** Au cours de la diffusion à partir du site d'injection et de l'espace interstitiel du tissu conjonctif, vers l'axone du nerf sensitif, l'anesthésique local doit traverser le périmyrium. Ce **périneurium** est composé de plusieurs couches de cellules épithéliales qui sont reliées les unes aux autres par des *wnulae occludentes* (p. 22), et qui forment ainsi une barrière hydrophobe fermée.

Les anesthésiques locaux usuels sont des aminés tertiaires, qui dans la gamme de pH des liquides de l'organisme sont en partie sous forme de base lipophile et en partie sous forme cationique amphiphile, (p. 206) chargée positivement. La forme non chargée peut traverser le périneurium et parvenir dans l'espace **endoneuronal** où une fraction de la molécule peut, selon le pH qui règne dans cet espace, se charger à nouveau. Le même phéno-

mène se reproduit pour le passage des anesthésiques locaux à travers la membrane de l'axone (axolemm) jusque dans l'**axoplasme** (effet sur le canal sodique de l'intérieur de l'**axoplasme**), et pour la diffusion de l'espace endoneuronal à travers l'endothélium non fenestré du capillaire jusqu'au sang.

La concentration de l'anesthésique local au site d'action dépendra donc de la vitesse de passage dans l'espace endoneuronal, et de la vitesse de diffusion vers les capillaires sanguins. Pour qu'une substance puisse arriver avec une vitesse suffisante au site d'action, il faut qu'il existe un gradient de concentration suffisamment élevé entre le dépôt injecté dans le tissu conjonctif et l'espace endoneuronal. L'injection de solutions en concentration trop faible reste sans effet ; par contre il faut éviter des concentrations trop élevées à cause du risque d'un passage rapide dans le sang et donc du risque associé d'un empoisonnement systémique.

Pour obtenir une action locale d'une durée suffisante avec des effets systémiques faibles, on cherchera à maintenir l'anesthésique au site d'action et en particulier dans l'axone des nerfs sensitifs. Ceci peut être réalisé en l'utilisant associé à un agent **vasoconstricteur** (l'adrénaline, plus rarement la noradrénaline ou un dérivé de la vasopressine). La diffusion en dehors de l'espace endoneuronal est diminuée par la réduction du flux sanguin, car le gradient de concentration gouvernant la diffusion entre l'espace endoneuronal et le capillaire sanguin devient nettement plus faible, lorsque le flux de sang ne contenant pas la molécule se réduit. L'addition d'un vasoconstricteur permet aussi une élimination relative du sang dans la zone d'opération. L'inconvénient des vasoconstricteurs de type catécholamine est l'apparition d'une hyperémie réactionnelle dans la zone opératoire après disparition de l'effet constricteur (p. 90) ainsi que l'effet cardiostimulant, lorsque l'adrénaline passe dans le sang. On peut aussi utiliser comme adjuvant vasoconstric-



A. Rétention des anesthésiques locaux au niveau des nerfs périphériques

teur un dérivé de la vasopressine, la félypressine (l'hyperémieréactionnelle est plus faible, il n'y a pas d'effet arythmogène mais un risque de rétrécissement des artères coronaires). Les vasoconstricteurs ne doivent pas être utilisés lors d'une anesthésie locale au niveau des extrémités (doigts, orteils).

**Caractéristiques de la structure chimique.** Les anesthésiques locaux sont constitués en général d'une aminé secondaire ou tertiaire, l'azote est associé à une chaîne latérale lipophile, le plus souvent un noyau aromatique.

L'anesthésique local, selon sa constante de dissociation (valeur de  $pK_a$ ) et selon la valeur du pH du milieu, sera soit sous forme d'une aminé non chargée, soit sous forme d'un cation ammonium chargé. La valeur du  $pK_a$  d'un anesthésique local classique varie entre 7,5 et 9. La valeur du  $pK_a$  indique la valeur du pH pour laquelle 50 % des fonctions aminées ont capturé un proton. Sous forme protonée, la molécule possède aussi bien une extrémité polaire, hydrophile (azote protoné) qu'une extrémité apolaire lipophile (le cycle) : elle est amphiphile.

La représentation graphique de la molécule de procaine montre que la charge positive n'est pas située de façon ponctuelle sur l'azote mais est répartie : la figure montre le potentiel à la surface de van der Waals. La forme non protonée (droite) comporte une charge partielle négative non négligeable dans la région du groupement ester (bleu) et est par ailleurs neutre (vert). Sous la forme protonée (à gauche), la charge positive s'étend à partir de l'azote en direction du cycle aromatique (coloration brun-rouge).

Dans les conditions de pH physiologique et selon la valeur du  $pK_a$ , de 5 à 50 % environ de la molécule se trouvent sous forme lipophile non chargée. Cette propriété est importante, car l'anesthésique local traverse les barrières lipidiques seulement sous cette forme (p. 26), tandis qu'il doit prendre la forme cationique amphiphile pour exprimer son activité (p. 202).

Les anesthésiques locaux les n] utilisés sont soit des esters soit des amides. Des molécules possédant des chaînes latérales constituées d'un groupement méthylène comme par exemple la chlorpromazine (p. 234) ou l'iripramine (p. 228) agiront comme des anesthésiques locaux dans les modes d'application correspondants. Les anesthésiques locaux possédant une liaison ester dans la chaîne latérale seront inactivés par hydrolyse dès leur arrivée dans le tissu. Ceci est un avantage car le risque d'une intoxication systémique par les esters est plus faible, mais c'est également un inconvénient car cette inactivation rapide signifie une durée d'action brève.

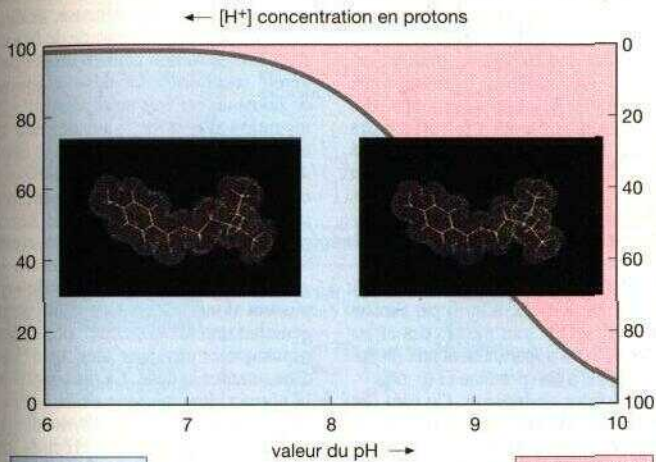
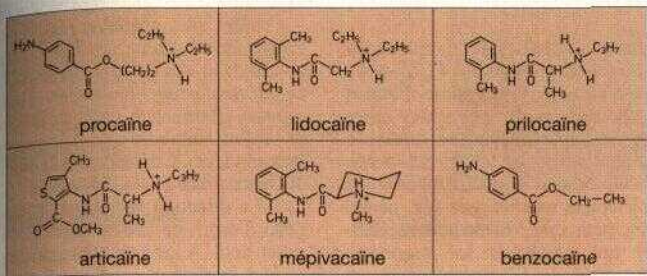
La *procaine* ne peut pas être utilisée comme anesthésique de surface car la rapidité de son inactivation est supérieure à la pénétration à travers la peau ou les muqueuses.

La *lidocaïne* est dégradée par désalkylation oxydative sur l'azote, en premier lieu dans le foie.

Dans le cas de la *prilocaine* et de la *Varticaïne*, cette étape de biotransformation n'est qu'à peine possible à cause de la substitution sur l'atome de carbone proche de l'azote. L'*articaïne* comporte sur le cycle thiophène un groupement carboxyméthyle qui peut subir une hydrolyse, donnant naissance à un groupement polaire  $-COO$ . De ce fait, la nature amphiphile est perdue et le métabolite formé est inactif.

La *benzocaïne* (forme éther) est un membre de la famille des anesthésiques locaux qui ne possèdent pas d'azote protoné dans la gamme des pH physiologiques. Elle sera essentiellement utilisée comme anesthésique de contact.

De même seront utilisés comme anesthésiques de contact le *pohdocanol* non chargé ainsi que la *tétracaïne*, cation amphiphile ou la *lidocaïne*.



forme active  
cationique  
amphiphile



faible

forme de transport  
lipophile



bonne

possibilité de passage  
à travers les barrières  
lipophiles et  
la membrane cellulaire

A. Anesthésiques locaux et valeur du pH

## Analgésiques morphiniques : opioïdes

**Origine des opioïdes.** La morphine est un alcaloïde de l'opium (p. 4). L'opium contient, à côté de la morphine, d'autres alcaloïdes qui ne sont pas analgésiques tel par ex. la papavérine une substance spasmolytique. Tous les dérivés semi-synthétiques (ex. hydromorphone) ou complètement synthétiques (ex. pentacozine, péthidine, L-méthadone, fentanyl) qui possèdent les propriétés analgésiques de la morphine, seront baptisés **opioïdes**. L'effet analgésique des opioïdes exogènes est lié à leur affinité pour des récepteurs destinés à fixer les opioïdes endogènes, propres à l'organisme, (enképhaline,  $\beta$  endorphine, dynorphine) (A). Les récepteurs des opioïdes sont présents à la surface des cellules nerveuses. Ils sont présents dans différentes zones du cerveau et dans la moelle épinière, mais aussi dans les plexus nerveux du tractus gastro-intestinal et de la vessie, dont ils contrôlent la motilité.

Il existe plusieurs types de récepteurs des opioïdes ( $\mu$ , K et  $\delta$ ) par l'intermédiaire desquels sont médiés des effets différents. Tous appartiennent aux récepteurs couplés à une protéine G (p. 66).

**Opioïdes endogènes.** Ce sont des peptides dérivés de précurseurs, proenképhaline, proopiomélanocortine et prodynorphine par protéolyse. Ils contiennent tous la séquence en acides aminés des pentapeptides Met et Leu-enképhaline (A).

Les effets des opioïdes peuvent être complètement bloqués par des antagonistes (A), (ex. la naloxone) (exception, la buprénorphine).

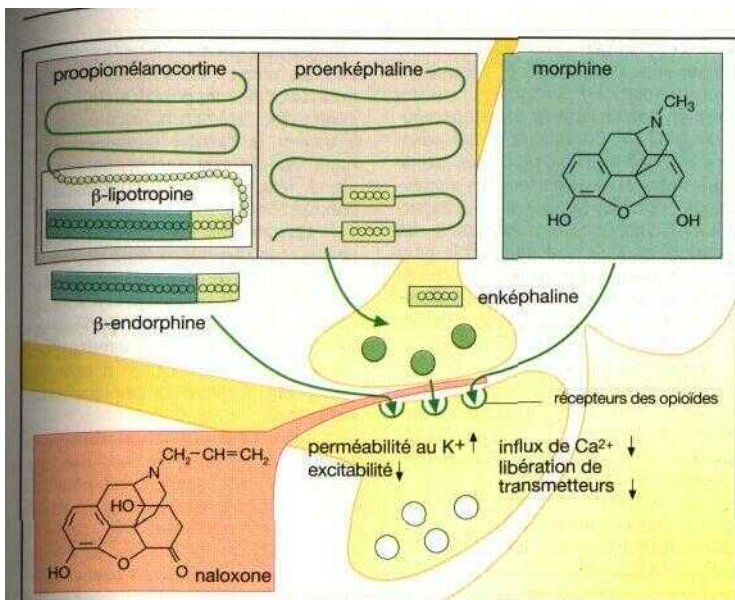
**Mode d'action des opioïdes.** La majeure partie des cellules nerveuses réagit aux opioïdes par une hyperpolarisation (augmentation de la perméabilité au potassium). L'influx de calcium qui se produit dans la cellule nerveuse au cours d'une excitation est diminué, réduisant de ce fait la libération de neurotransmetteurs excitateurs et la transmission synaptique (A). Cette inhibition peut se manifester, selon les territoires

nerveux, aussi bien sur des effets stimulants que sur des effets inhibiteurs (B)

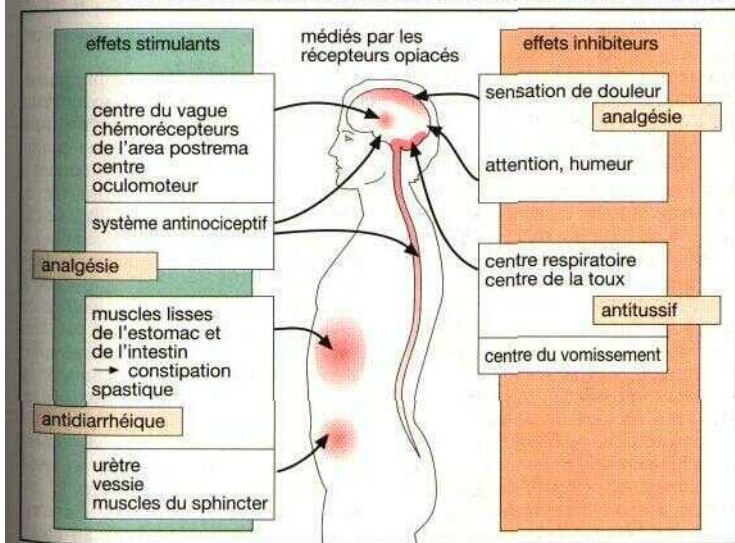
**Effet des opioïdes (B).** L'effet analgésique est basé sur des effets au niveau de la moelle épinière (inhibition de la conduction douloureuse) et du cerveau (atténuation de la propagation des influx, inhibition de la perception de la douleur). L'attention et la capacité de concentration sont diminuées.

La direction vers laquelle évolue l'état d'esprit du patient dépend du résultat final. A côté du soulagement associé à la disparition d'une forte douleur survient, en particulier dans le cas d'une injection intraveineuse, et également lors de l'arrivée rapide de la molécule, une sensation de bien être et de légèreté (euphorie). Le désir d'atteindre de nouveau cet état en répétant l'administration d'opioïde, peut devenir trop fort : *développement d'une dépendance*. Au moment où l'on désire terminer une administration régulière apparaissent des symptômes de sevrage physique (entre autres troubles circulatoires) ou psychique (agitation, angoisse, dépression). Les opioïdes remplissent donc les critères d'un produit générant une toxicomanie : dépendance psychique et physique ainsi que besoin d'augmenter la dose. La prescription de la plupart des opioïdes obéit à des règlements particuliers (tableau des stupéfiants). L'ordonnance précise, entre autres, les doses maximales (dose individuelle, quantité maximale journalière, quantité maximale prescrite). Les ordonnances sont rédigées sur des carnets à souches qui doivent être remplis selon des règles imposées. Des analgésiques opioïdes moins actifs comme la codéine et le tramadol peuvent être prescrits de façon normale car le risque de dépendance est faible.

Les différences entre les opioïdes en ce qui concerne leur activité et leur capacité à susciter une dépendance, peuvent reposer sur des différences d'affinité et d'activité intrinsèque vis-à-vis de chaque sous-type de récepteurs. Une substance peut ne pas agir de façon identique comme agoniste ou antagoniste sur les différents sous-types, mais



### A. Effets des opioïdes endogènes et exogènes au niveau des récepteurs opiacés



### B. Actions des opioïdes



peut se comporter comme un agoniste sur un sous-type donné et comme un agoniste partiel / antagoniste sur un autre ou encore comme un pur antagoniste (p. 212). Le danger d'une *paralysie des centres respiratoires* en cas de surdosage existe pour tous les analgésiques opioïdes puissants. L'importance d'une possible inhibition du centre respiratoire est plus faible pour des substances agissant sur les récepteurs des opioïdes comme des agonistes partiels / antagonistes (pentazocine, nalbuphine).

Le *blocage de la toux* par le biais de l'inhibition du centre de la toux, peut être obtenu de façon indépendante des effets analgésiques ou de l'action sur le centre respiratoire (antitussifs : codéine, noscapine).

Les *vomissements observés lors de la première administration* des opioïdes sont la suite d'une stimulation des chémorécepteurs de l'area postrema (p. 324). L'effet émétique disparaît au cours d'un usage régulier, parce que s'établit alors un *blocage direct du centre du vomissement*.

Les opiacés provoquent par une stimulation de la partie parasympathique des noyaux oculomoteurs (noyau de Edinger-Westphal) une *dilatation des pupilles (myosis)*.

Les effets périphériques touchent la *motilité* et le *tonus des muscles lisses* du tractus digestif, les *mouvements pendulaires* de l'intestin sont renforcés, les *mouvements vers l'avant* sont inhibés. Le *tonus du sphincter anal* est fortement augmenté (constipation spastique). L'effet anti-diarrhéique est utilisé sur le plan thérapeutique : l'opéramide (p. 176). La *vidange de l'estomac* est *ralentie* (spasme du pyllore), et l'écoulement de la bile et du suc pancréatique est bloqué, car là aussi les sphincters sont contractés. Le fonctionnement de la vessie est également affecté, en particulier la *vidange de la vessie* est bloquée par suite de l'augmentation du tonus des muscles du sphincter.

**Utilisation :** les opioïdes endogènes (par ex. Met-enkephaline, Leu-

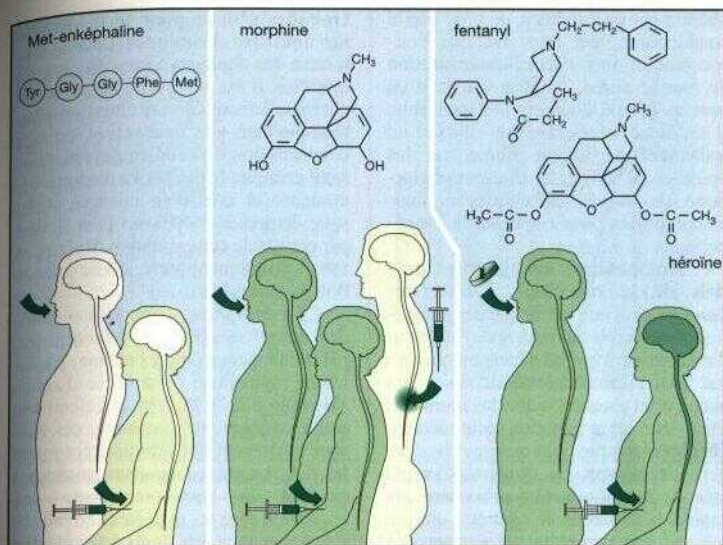
enkephaline, (î endorphine) ne peuvent pas être utilisés sur un plan thérapeutique car, étant des peptides, ils sont dégradés trop rapidement et ne passent pas à travers la barrière hématoencéphalique et ne peuvent ainsi pas parvenir au site de leur action après administration parentérale (A).

La morphine peut être administrée per os, par voie parentérale ou, au niveau de la moelle épinière, par voie épidurale. L'héroïne et le fentanyl sont tellement lipophiles qu'ils parviennent très rapidement au SNC. Le fentanyl est en plus tellement actif, qu'il peut être utilisé sous forme d'un emplâtre sur la peau. (A).

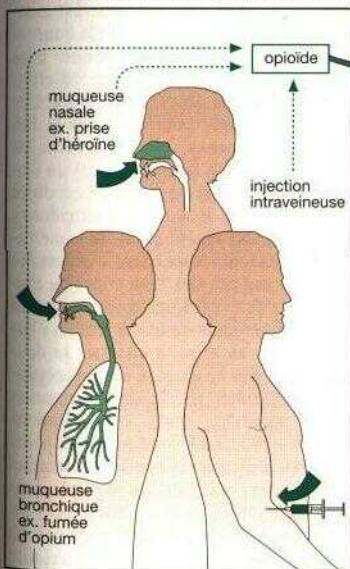
Lors d'une **utilisation** abusive, le produit (en général l'héroïne = diacétylmorphine) sera injecté (Fix) pour obtenir un afflux aussi rapide que possible du produit actif dans le cerveau. Vraisemblablement, l'effet psychique recherché est dans ce cas particulièrement intense. Dans ces utilisations abusives, des sites d'administration inhabituels ont été et sont utilisés : l'opium peut être fumé, l'héroïne peut être prise (B).

**Métabolisme (C) :** la morphine, comme les autres opioïdes comportant un groupement hydroxyle libre, sera éliminée par le rein sous forme conjuguée à un glucuronide. Contrairement à la glucuronidation sur l'hydroxyle 3, celle sur le groupement OH en 6 ne diminue pas l'affinité de la molécule. La contribution apportée par le 6 glucuronide à l'effet analgésique est difficile à évaluer avec précision. L'activité de ce composé polaire doit en tout cas être prise en compte lors d'une altération des fonctions rénales (diminution de la dose ou allongement des intervalles entre les doses).

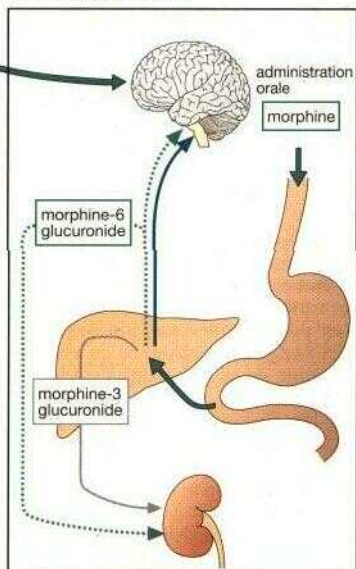
**Développement d'une tolérance.** Lors d'une administration répétée d'opioïdes il peut apparaître pour les effets centraux un phénomène d'accoutumance (tolérance accrue) : au cours d'un traitement, il faudra des doses croissantes pour parvenir à une même atténuation de la douleur. Les effets périphériques ne sont pas affectés par ce



**A. Biodisponibilité des opioïdes selon les modes d'application**



**B. Administration et distribution**



**C. Métabolisme de la morphine**

phénomène de tolérance, de sorte que la constipation peut dans certaines circonstances, lors d'une administration de longue durée, imposer l'arrêt d'un traitement antidouleur indispensable. Il est donc nécessaire, au cours d'un traitement de longue durée par les Opioïdes, d'utiliser à titre prophylactique, des moyens diététiques ou pharmacologiques pour empêcher la constipation.

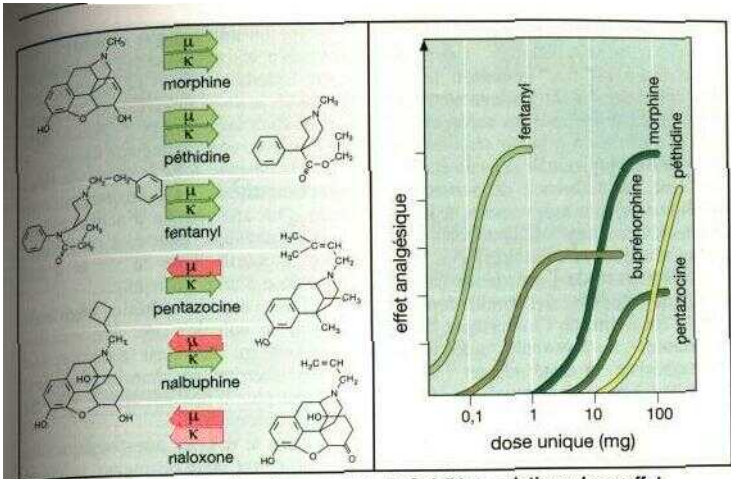
**Antagonistes ou agonistes partiels de la morphine.** L'effet des Opioïdes peut être inhibé par des antagonistes, naloxone ou naltrexone, indépendamment du type de récepteur mis en jeu (A). Administrés seuls, ils n'ont aucun effet chez des individus normaux, mais leur administration peut déclencher les symptômes du manque chez des gens dépendants de l'opium. Compte tenu de son élimination présystémique rapide, la naloxone ne peut être utilisée que par voie parentérale. La naltrexone est métaboliquement plus stable et sera utilisée par prise orale. La naloxone sert d'antidote dans le cas d'une dépression respiratoire induite par les Opioïdes. Il faut noter qu'elle est éliminée plus rapidement que la plupart des Opioïdes et qu'il faudra donc l'utiliser le cas échéant de façon répétée. La naltrexone peut être employée pour l'entretien d'un traitement de désintoxication.

La buprénorphine se comporte Comme un agoniste partiel / antagoniste sur les récepteurs . La pentazocine est un antagoniste des récepteurs et un agoniste K (A). Avec ces produits il n'est pas possible d'atteindre le même effet analgésique maximum qu'avec la morphine ou la péthidine (B). L'effet antagoniste des antagonistes partiels peut lors du passage à un agoniste complet bloquer tout d'abord l'action de celui-ci.

Il n'est pas possible d'antagoniser une intoxication à la buprénorphine, car elle ne se dissocie que très lentement des récepteurs aux Opioïdes et, de plus, l'occupation des récepteurs par un antagoniste ne se produit pas aussi rapidement que la situation clinique l'exigera.

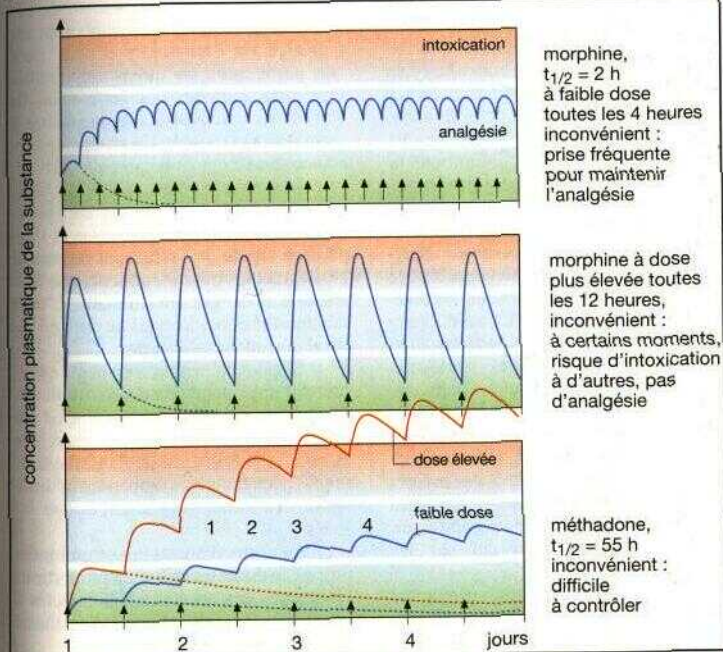
**Opioïdes utilisés pour le traitement des douleurs chroniques.** Lors du traitement des douleurs chroniques n<sup>nt</sup> Opioïdes, il est nécessaire de maintenir<sup>nt</sup> continuellement la concentration<sup>s</sup> matique dans une zone active, car<sup>nt</sup> la concentration descend en dessous d<sup>nt</sup> seuil critique, le patient va ressentir n<sup>nt</sup> douleurs et considère comme néces<sup>s</sup>saire de prendre des doses plus élevées<sup>nt</sup> par crainte de cette situation. Il s'agit<sup>nt</sup> fait, à proprement parlé, d'une prévention de la douleur.

La morphine, comme une partie des autres Opioïdes (hydromorphone, péthidine, pentazocine, codéine) est é<sup>nt</sup>iminée rapidement et sa durée d'action est environ de 4 h. Pour maintenir une action analgésique constante, ces substances doivent être administrées toutes les 4 h. La prise fréquente, y compris pendant la nuit, représente une contrainte dans les maladies chroniques. En augmentant les doses individuelles on peut arriver à diminuer la fréquence des prises mais cette pratique est associée avec un dépassement de la concentration thérapeutique nécessaire dans l'organisme et un risque d'effets toxiques indésirables. Une possibilité plus intéressante pour diminuer la fréquence des prises, est l'utilisation de formes retard de la morphine, d'un emplâtre de fentanyl ou d'opioïdes à durée d'action plus longue (L-méthadone). Les propriétés cinétiques de la L-méthadone rendent cependant nécessaire l'ajustement des doses au cours du traitement. Pour des doses faibles pendant les premiers jours du traitement on n'arrivera pas, en effet, à atténuer la douleur, pour des doses plus élevées cependant le produit risque de s'accumuler pour atteindre des concentrations toxiques (C). Dans des conditions particulières (difficulté d'une administration orale, effets secondaires périphériques insupportables), les Opioïdes peuvent être administrés continuellement soit au moyen d'une pompe ou bien à proximité de la colonne vertébrale sous le contrôle des patients (avantage : dosages très faibles et niveau d'action constant ; inconvénient : pose d'un cathéter).



A. Opiïdes : ligands des récepteurs  $\mu$  et  $\kappa$

B. Opiïdes : relations dose-effet



C. Administration chronique de morphine et de méthadone

## Anesthésie et anesthésiques

L'anesthésie est une inhibition réversible des fonctions du système nerveux, provoquée par des moyens médicamenteux, et destinée à pouvoir réaliser une intervention chirurgicale dans un état inconscient, en l'absence de sensations douloureuses, sans mouvements de recul ou sans réflexes végétatifs puissants (par ex. des réactions circulatoires) (A).

L'intensité de l'anesthésie va dépendre de l'intensité des stimuli douloureux, c'est-à-dire de l'importance de la stimulation du système nociceptif. L'anesthésiste va donc adapter l'anesthésie de façon « dynamique » au déroulement de l'intervention.

A l'origine, l'anesthésie était pratiquée avec un *seul* produit (par exemple l'éther, première anesthésie ayant pour but le déroulement d'une intervention chirurgicale par WGT Morton en 1846 à Boston). Dans une telle **monoanesthésie**, la dose nécessaire pour empêcher les réflexes de retrait était plus élevée que celle conduisant à la perte de conscience, et à cette concentration se produisait également une inhibition de fonctions vitales (par ex. régulation cardiovasculaire) (B). Dans les anesthésies modernes, les buts de l'anesthésie sont atteints par une combinaison de différents produits (**anesthésie combinée**). Ce procédé diminue le risque anesthésique. On a donné en C à titre d'exemple, quelques substances utilisées dans une anesthésie combinée, simultanément ou l'une après l'autre. Dans une anesthésie par inhalation, l'ordre dépend de la propriété particulière souhaitée (voir ci-dessous). On a déjà décrit en détail à d'autres emplacements des myorelaxants, des analgésiques opioïdes comme le fentanyl et de l'atropine, un parasympatholytique agissant sur les fonctions végétatives.

Nous allons d'abord présenter quelques procédés particuliers d'anesthésie, avant de décrire finalement les anesthésiques.

La **neuroleptanalgesie** peut être considérée comme une forme particulière d'« anesthésie » combinée ; on

combine un **analgésique opioïde** à action brève, le *fentanyl* avec un **neuroleptique** fortement sédatif et à action dionéotique, le *droperidol*. Ce procédé sera utilisé chez les patients à risques (très âgés ou avec un trouble hépatique)

On désigne sous le terme de **neuroleptanesthésie**, l'administration combinée d'un analgésique à action brève d'un anesthésique injecté, d'un myorelaxant à courte durée de vie et d'un faible dose d'un neuroleptique.

Dans une **anesthésie régionale** (anesthésie spinale) avec un anesthésique local (p. 202) c'est la nociception qui sera interrompue ; dans ce procédé il ne s'agit plus d'une anesthésie (pas de perte de conscience).

Dans le cas des **anesthésiques** au sens strict on peut distinguer selon le mode d'application, les anesthésiques inhalés et les anesthésiques injectés.

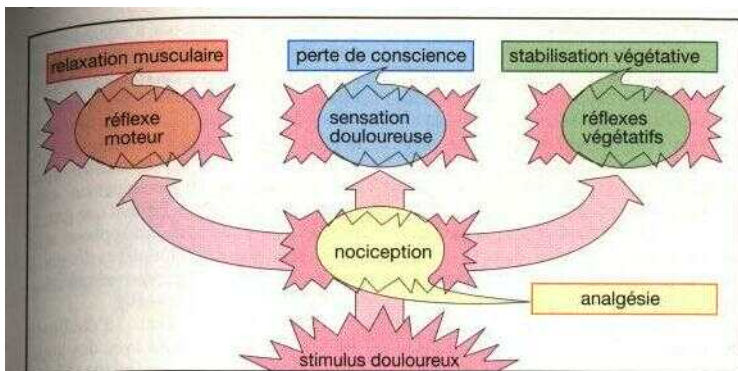
Les *anesthésiques inhalés* sont administrés via l'air inspiré et sont (pour une partie plus ou moins importante) également éliminés par cette voie. Ils servent au maintien d'une anesthésie à un niveau satisfaisant. Ce groupe de substance sera décrit en détail page 216.

Les *anesthésiques injectés* (p. 218) servent souvent à l'induction de l'anesthésie. L'injection intraveineuse et l'apparition rapide de l'effet sont nettement plus agréables pour les patients que l'inhalation d'un gaz anesthésiant. L'effet des anesthésiques injectés ne dure en général que quelques minutes.

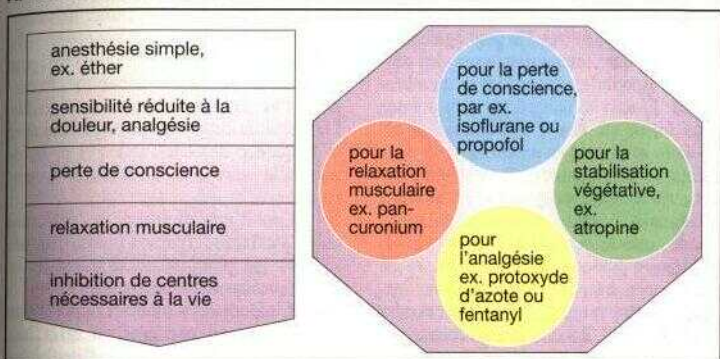
Sous leur action on peut entreprendre des opérations de courte durée, ou bien on débutera une anesthésie par inhalation (intubation). On cherchera alors à réguler le débit de l'anesthésique inhalé pour pouvoir compenser la diminution de l'effet de l'anesthésique injecté.

Au cours d'anesthésies combinées de longue durée on utilise en proportions croissantes des anesthésiques injectés à la place des inhalations (Anesthésie Intraveineuse Totale, **AIVT**).

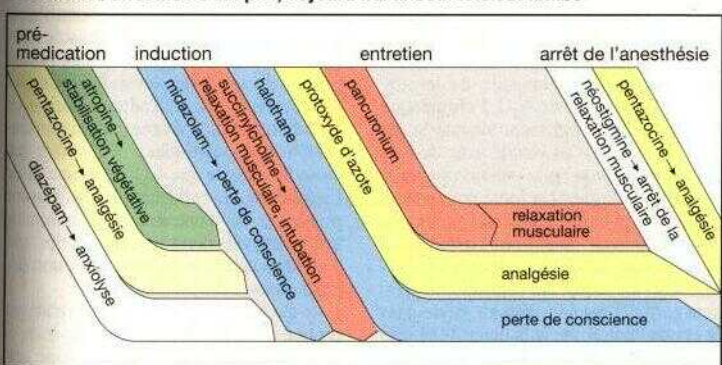




### A. Buts d'une anesthésie



### B. Autrefois anesthésie simple ; aujourd'hui anesthésie combinée



### C. Exemple du déroulement d'une anesthésie combinée



## Anesthésiques inhalés

Le **mécanisme d'action** des anesthésiques inhalés est inconnu. Compte tenu de la multiplicité des structures chimiques agissant comme anesthésique (gaz rares xénon, hydrocarbures, hydrocarbures halogènes), il semble exclu d'envisager une interaction avec des récepteurs spécifiques. Parmi les hypothèses, on envisage une insertion du produit dans la couche interne lipophile de la double membrane phospholipidique des cellules nerveuses, ce qui bloquerait l'excitabilité électrique et la propagation de la stimulation dans le cerveau. Cette proposition permettrait d'expliquer la *corrélation entre l'intensité de l'effet anesthésique et la lipophilie* des anesthésiques (A). On peut également penser à une interaction avec les domaines lipophiles de protéines membranaires. L'activité narcotique sera donnée sous forme de **CAM** (concentration alvéolaire minimale du narcotique) ; à cette valeur 50 % des patients ne présentent aucune réaction de recul face à un stimulus douloureux défini (coupure cutanée). Tandis que le protoxyde d'azote ( $N_2O$ ) faiblement lipophile doit être respiré en forte concentration (> 70 % de l'air inspiré doit être remplacé), il est nécessaire d'utiliser des concentrations beaucoup plus faibles d'halothane, un composé lipophile (< 5 %).

La vitesse avec laquelle l'**action** d'un anesthésique inhalé **s'installe** et **disparaît** est très variable et dépend également du caractère lipophile de la substance. Dans le cas du  $N_2O$ , l'élimination s'effectue très rapidement lorsque le patient est de nouveau ventilé avec de l'air pur : compte tenu de la pression partielle élevée dans le sang, la force poussant au passage dans l'air (expire) est importante, et l'organisme peut être rapidement « purgé » du  $N_2O$  à cause de la faible capture dans les tissus. Au contraire, la pression partielle dans le sang est faible dans le cas de l'halothane et la quantité de produit répartie dans l'organisme est importante, si bien que l'élimination a lieu nettement plus lentement.

*Le protoxyde d'azote* seul (gaz hila-

rant  $N_2O$ ) ne permet pas d'atteindre un profondeur d'anesthésie suffisante pour pratiquer une opération chirurgicale même lorsqu'il représente 80 % en volume de l'air inspiré (il est nécessaire d'avoir 20 % d'oxygène en volume).  $Mr$  possède une bonne action anesthésique qui sera utilisée en combinaison avec d'autres anesthésiques. En tant que gaz le protoxyde d'azote peut être appliqué sans que l'on ait à s'occuper d'autres détails, il demeure inchangé et est inspiré quantitativement par les poumons (B).

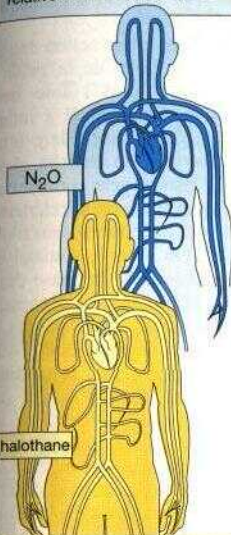
L'**halothane** (point d'ébullition 50 °C), doit être vaporisé avec des appareils spéciaux, comme l'enflurane (56 °C) et l'isoflurane (48 °C). Une partie de l'halothane administré peut donner naissance à des métabolites hépatotoxiques. (B). Lors d'une anesthésie à l'halothane il peut se produire une lésion hépatique, événement rare et pratiquement imprévisible. Le risque de cette atteinte augmente avec la fréquence des anesthésies et le faible intervalle entre deux anesthésies successives.

Lors d'une anesthésie à l'enflurane ou à l'isoflurane (fraction biotransformée < 2 %) les produits de dégradation ne jouent pratiquement aucun rôle.

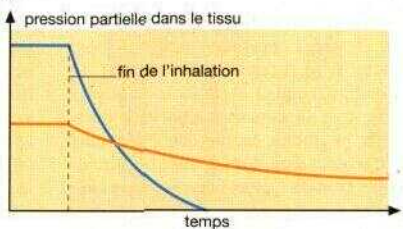
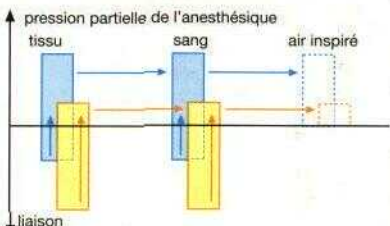
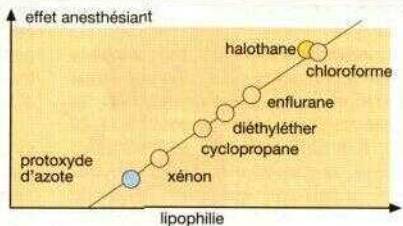
L'halothane a un effet hypotenseur marqué, auquel participe un effet inotrope négatif. L'enflurane et l'isoflurane exercent une action dépressive plus faible sur l'activité cardiovasculaire. L'halothane sensibilise le muscle cardiaque contre les catécholamines (attention : tachyarythmies sévères, fibrillation ventriculaire en cas d'administration de catécholamines comme antihypertenseurs ou tocolytiques). Cet effet est moindre dans le cas de l'enflurane et de l'isoflurane. L'enflurane et l'isoflurane possèdent au contraire de l'halothane une action relaxante sur les muscles, qui s'ajoute à celle des myorelaxants non dépolarisants.

Le *desflurane* a une structure proche de celle de l'isoflurane, mais il est moins lipophile. On obtient donc une induction et une élimination particulièrement rapide ainsi qu'une bonne maniabilité de l'anesthésie.

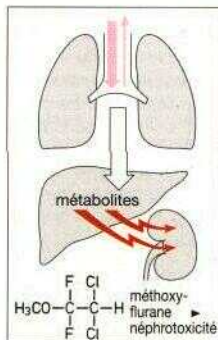
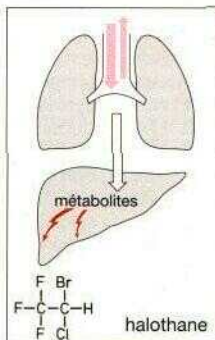
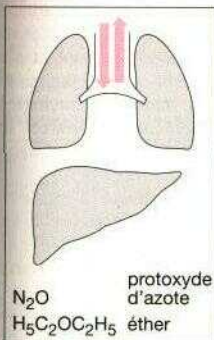
faible efficacité, nécessité d'une pression partielle élevée, liaison relativement faible aux tissus



efficacité élevée, la pression partielle suffisante est plus faible, liaison relativement élevée aux tissus



### A. Lipophilie, efficacité et élimination du protoxyde d'azote et de l'halothane



### B. Voies d'élimination de différents anesthésiques inhalés

## Anesthésiques injectés

Des substances appartenant à différents groupes chimiques peuvent après administration intraveineuse inhiber la conscience et servir d'anesthésiques (A). À la différence des anesthésiques inhalés, la plupart d'entre elles cependant n'agissent que sur l'état de conscience et n'ont aucun effet analgésique (exception : kétamine). L'explication de cette action est, de façon indiscutable (sauf peut-être pour le propofol), une insertion non spécifique dans la membrane des neurones.

La plupart des anesthésiques injectés se caractérisent par une durée d'action brève. La diminution rapide de l'effet repose essentiellement sur une **distribution** : après injection intraveineuse, s'établit rapidement dans le cerveau bien irrigué une concentration élevée, l'anesthésie débute. Avec le temps, le produit va se répartir de façon égale dans l'organisme ce qui signifie que la concentration à la périphérie augmente tandis que celle dans le cerveau diminue : distribution et dissipation de l'effet anesthésique (A). L'effet s'estompe sans que le produit ne quitte l'organisme. Une deuxième injection de la même dose immédiatement après dissipation de l'effet de la dose précédente peut pour cette raison provoquer une action plus longue et plus intense. Dans la plupart des cas ces produits ne seront donc injectés qu'une seule fois. Le propofol et l'éto midate seront cependant perfusés également pendant une durée plus longue, pour provoquer une perte de conscience. Si lors d'une anesthésie aucun anesthésique inhalé n'est utilisé, on parle d'une *anesthésie intraveineuse totale* (AIVT).

Le *thiopental* ainsi que le *metohexital* font partie des barbituriques, qui, en fonction de la dose, auront une action sédatrice, hypnotique ou anesthésique. Les barbituriques diminuent le

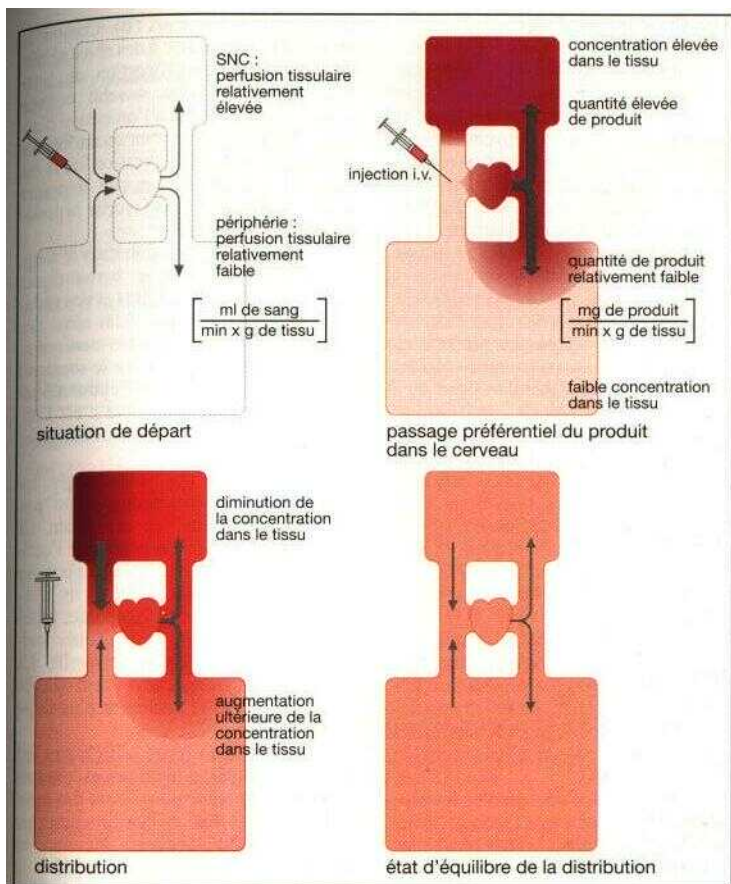
seuil de la douleur et peuvent ainsi susciter des mouvements de recul. Ils inhibent les centres respiratoires. Les barbituriques servent souvent à l'induction d'une anesthésie.

La *kétamine* a une action analgésique qui, selon l'état de la perte de conscience, dure jusqu'à une heure après injection. La capacité à induire une perte de connaissance dure seulement un quart d'heure environ. Après son réveil, le patient peut éprouver une dissociation entre le monde extérieur et ses sensations intérieures (*anesthésie dissociative*). On observe souvent une perte des souvenirs de la phase de réveil, cependant les gens se plaignent en particulier au réveil, d'expériences pénibles. Celles-ci peuvent être évitées par l'administration de benzodiazépines (ex. *midazolam*). L'action centrale de la kétamine réside dans une interférence avec le glutamate, un neurotransmetteur excitateur. La kétamine bloque un pore cationique au niveau d'un canal activé par le glutamate appelé récepteur NMDA. Le NMDA ou **N-Méthyl-D-Aspartate**, est une molécule exogène, qui est un agoniste spécifique de ce récepteur. La kétamine peut augmenter le rythme cardiaque et la pression artérielle par l'intermédiaire d'une libération de catécholamines.

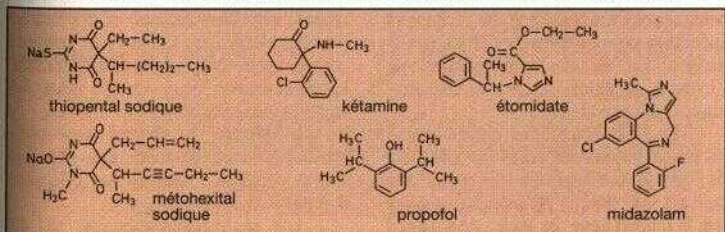
Le *propofol* est une substance remarquablement simple à synthétiser, son action débute rapidement et s'estompe facilement, d'une façon très agréable pour le malade. L'intensité de l'effet est aisément modulable lors d'une administration de plus longue durée.

L'*étomidate* affecte à peine les fonctions végétatives. Elle inhibe la synthèse de cortisol, ce qui peut être utilisé lors d'une hyperactivité des glandes surrénales (maladie de Cushing).

Le *midazolam* est une benzodiazépine à dégradation très rapide (p. 226) qui peut donc être utilisée pour l'induction d'une anesthésie.



### A. Principes de la cessation d'activité liée à la distribution dans l'organisme



### B. Anesthésiques injectés

## Somnifères, hypnotiques

Le sommeil est une phase de repos pendant laquelle se produisent plusieurs phases d'activité cérébrale, répétées de nombreuses fois, et qui peuvent être distinguées les unes des autres sur un électro-encéphalogramme. Les phases de sommeil se succèdent 4 à 5 fois par nuit, chacun des cycles étant interrompu par une phase de sommeil dite **REM** (*Rapid Eye Movements*, sommeil « paradoxal » avec mouvements rapides de yeux) (A). Les périodes REM sont reconnaissables par un tracé EEG comparable à celui d'un état de veille, par des mouvements rapides des yeux, des rêves animés et des sursauts occasionnels de certains muscles squelettiques, par ailleurs atones. En temps normal, une phase REM ne peut être atteinte qu'après une phase préalable **NREM** (*No Rapid Eye Movements*, sommeil orthodoxe). En cas d'interruptions fréquentes du sommeil nocturne, la proportion de sommeil paradoxal diminue. Une diminution de la durée du sommeil REM (normalement environ 25 % de la durée totale du sommeil) provoque pendant la journée une agitation et une excitabilité accrue. Dans une période de repos nocturne non perturbé, un déficit en sommeil paradoxal sera compensé pendant les nuits suivantes par un allongement du sommeil REM (B).

Peuvent servir de somnifère les **benzodiazépines** (par ex. triazolam, téma-zépam, clotiazépam, mtrazépam), les **barbituriques** (ex. hexobarbital, pentobarbital), l'hydrate de chloral, et les antihistaminiques H<sub>1</sub> à action sédatrice. Les benzodiazépines possèdent des récepteurs spécifiques (p. 224). Le site et les mécanismes d'action des barbituriques, de l'hydrate de chloral et des antihistaminiques sont peu clairs.

Tous les somnifères raccourcissent les phases de sommeil paradoxal (B). Lors de l'absorption régulière de somnifères pendant une longue période, on observe que le rapport entre les stades de sommeil se normalise malgré la prise de somnifère. À l'arrêt du somnifère se produit une régulation en sens contraire, la proportion du sommeil paradoxal augmente et se norma-

lise après quelques jours (B). Comme la phase REM est associée à des rêves et à un sommeil où la proportion de cette phase est accrue, sera ressenti comme moins reposant. Lorsque l'on essaye d'arrêter la prise régulière d'un somnifère, le phénomène donne l'impression qu'il est nécessaire pour un sommeil reposant d'utiliser un somnifère et favorise la possibilité d'une **dépendance**.

Selon la concentration dans le sang, les benzodiazépines et les barbituriques agissent comme des **calmants** et des **sédatifs**, les benzodiazépines étant aussi des **anxiolytiques** ; à plus forte concentration, ils auront une action sur le **sommeil agité** et finalement sur l'**endormissement** (C). À dose plus faible c'est l'action anxiolytique de benzodiazépines qui prédomine.

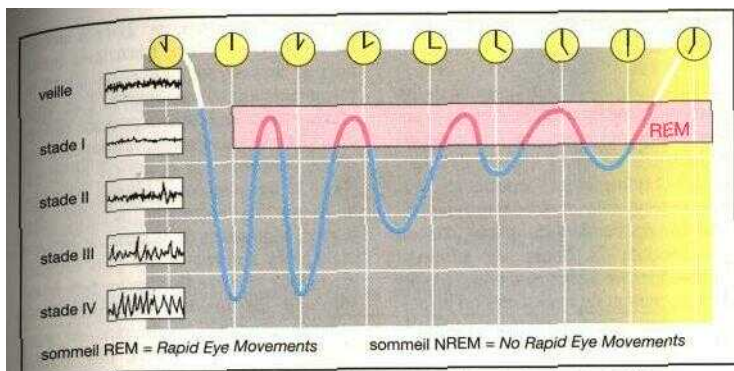
Au contraire des barbituriques, les **dérivés des benzodiazépines** n'ont pas d'action **narcotique** par voie orale, ils n'inhibent pas de façon générale l'activité du cerveau (la paralysie respiratoire est pratiquement impossible) et ils n'affectent pas les fonctions autonomes telles que la pression artérielle, la fréquence cardiaque ou la température corporelle. La fenêtre thérapeutique des benzodiazépines est également nettement plus large que celle des barbituriques.

Le **zopidém** (dont la structure est celle d'une imidazo-pyrimidine) et le **zopiclone** (une cyclopyrrolone) sont des hypnotiques qui en dépit de leur structure chimique distincte peuvent stimuler le récepteur des benzodiazépines (p. 224).

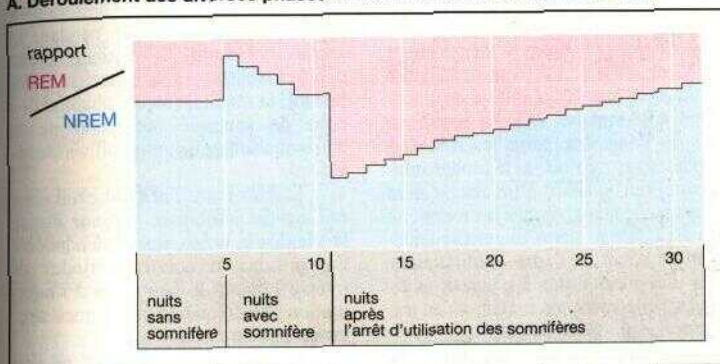
Les **barbituriques** à cause de leur fenêtre thérapeutique étroite (risque d'utilisation dans des suicides) et des risques de dépendance ne sont plus utilisés comme somnifère ou seulement rarement. La dépendance peut prendre tous les signes d'une toxicomanie (p. 208).

L'**hydrate de chloral** n'est utilisable comme hypnotique que pour de brèves périodes à cause d'une tolérance d'installation rapide.

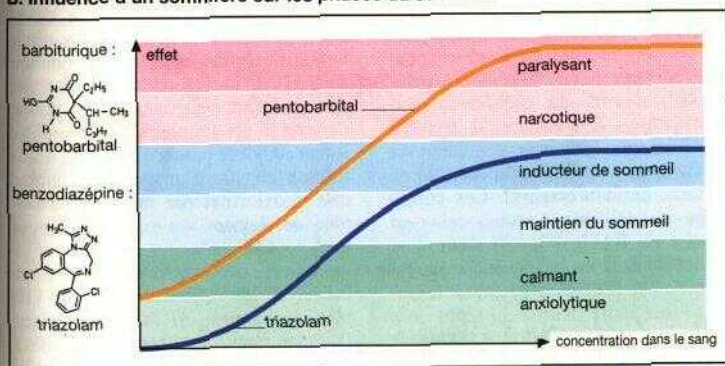
Les antihistaminiques (par ex. diphenhydramine, doxylamine, p. 114) sont utilisés comme **somnifère sans ordonnance**, dans ce cas leurs effets secondaires servent comme action principale



### A. Déroulement des diverses phases du sommeil durant le repos nocturne



### B. Influence d'un somnifère sur les phases du sommeil



### C. Effets des barbituriques et des benzodiazépines en fonction de la dose



## Rythmes d'éveil et de sommeil et somnifères

Les mécanismes physiologiques de régulation du rythme d'éveil et de sommeil ne sont pas bien connus. Ce qui est démontré, c'est que l'activité des neurones histaminergiques, cholinergiques, glutamatergiques et adrénargiques est plus élevée pendant la phase d'éveil que pendant la phase de sommeil NREM. Les neurones que nous venons de citer, partent du tronc cérébral principalement en direction du thalamus où ils stimulent les voies thalamo-corticales et inhibent les neurones GABAergiques. Pendant le sommeil, l'activité électrique en provenance du tronc cérébral est réduite ce qui provoque en même temps une diminution de l'activation thalamo-corticale et une désinhibition de l'activité GABAergique. (A). La modification de l'équilibre entre les neurones excitateurs (rouge) et les neurones inhibiteurs (vert) conduit à un changement circadien de la préparation au sommeil : elle est faible le matin, augmente lentement au début de l'après-midi (sieste), pour diminuer ensuite à nouveau et atteindre finalement son maximum au milieu de la nuit (B1).

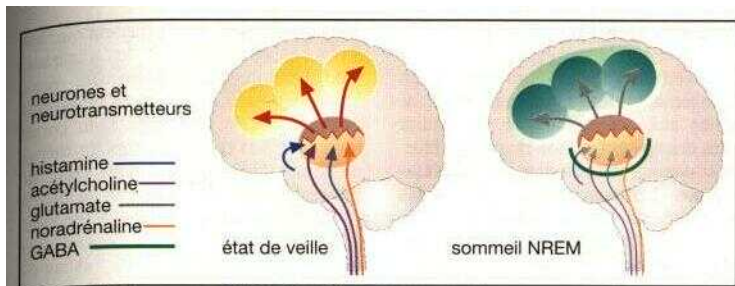
**Traitement des troubles du sommeil.** Les moyens pharmacologiques ne sont indiqués que lorsque le traitement causal est sans effet. Les causes des troubles du sommeil peuvent être des chocs émotionnels (peur, stress, chagrin), des problèmes physiques (toux, douleurs) et la prise de médicaments (boissons contenant de la caféine, sympathomimétiques ou certains antidépresseurs). Ces conditions conduisent (comme cela est montré en B2 dans le cas d'un choc émotionnel) à un déséquilibre en faveur de l'activité excitatrice. Le temps de latence entre la mise au repos et le seuil de sommeil s'allonge, la durée moyenne diminue et le sommeil peut être interrompu par plusieurs périodes d'éveil.

Le traitement médicamenteux des troubles du sommeil s'effectue à l'aide

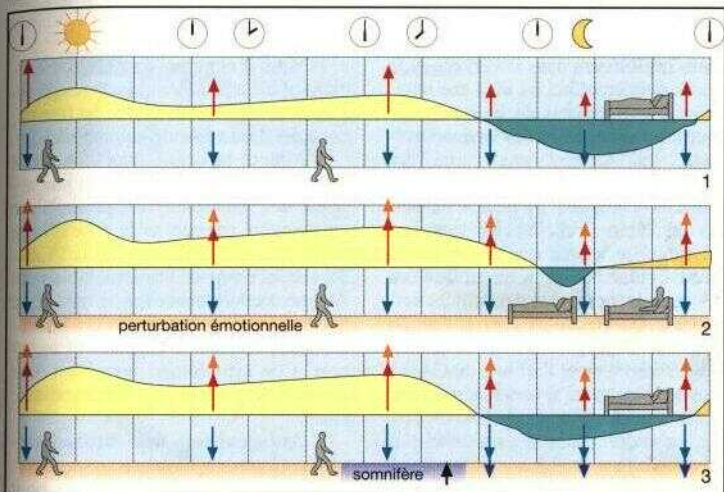
de benzodiazépines (p. 224) à action brève ( $t_{1/2} = 4-6$  h, triazolam, brotizolam) ou moyenne ( $t_{1/2} = 10-15$  h, lormétazépam, témazépam). Ces substances raccourcissent la période précédant l'endormissement, allongeant la durée moyenne du sommeil et diminuent la fréquence des réveils au cours de la nuit. Ils renforcent l'activité inhibitrice. Même lors de la prise de benzodiazépines à durée de vie plus longue le patient se réveille, après 6-8 h de sommeil, car, pendant les heures de la matinée, l'activité excitatrice est plus importante que la somme des inhibitions physiologiques et pharmacologiques (B3). L'effet du somnifère peut cependant se faire sentir pendant la journée, lorsque le patient prend d'autres substances à action sédatrice (alcool) et réagit de façon inhabituelle : effet de synergie (altération de la concentration et des possibilités de réaction).

L'écart entre l'activité excitatrice et l'activité inhibitrice diminue durant la vieillesse, tandis que la tendance à l'apparition de courtes périodes de sommeil durant la journée et à l'interruption plus fréquente du sommeil nocturne augmente (C).

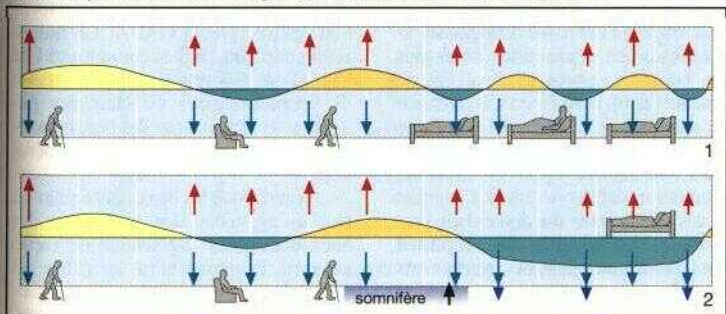
La prise d'un somnifère ne doit pas dépasser une durée de 4 semaines car une accoutumance peut se développer. Le risque d'une nouvelle diminution de la disponibilité au sommeil à l'arrêt du traitement peut être évité par une réduction graduelle des doses. Lors de la prescription d'un somnifère il faut toujours penser au danger d'utilisation en vue d'un suicide. Comme une intoxication par une benzodiazépine ne devient vraiment dangereuse que lorsque d'autres substances à inhibition centrale sont prises en même temps (alcool) et comme elle peut être traitée de façon spécifique (antagonistes des benzodiazépines), les benzodiazépines doivent être utilisées préférentiellement comme somnifères plutôt que les barbituriques administrés autrefois comme hypnotiques.



### A. Neurotransmetteurs : états de veille et de sommeil



### B. Éveil, rythme de sommeil, perturbation émotionnelle et somnifère



### C. Modifications liées à l'âge de la réaction d'éveil

## Benzodiazépines

Les benzodiazépines provoquent un changement des réactions émotionnelles aux perceptions, en particulier elles donnent un certain flegme en face de situations angoissantes : **effet anxiolytique**. Les benzodiazépines ont des propriétés calmantes (**sédatives**), elles empêchent la tendance aux crampes (**effet anticonvulsivant**), et diminuent le tonus des muscles squelettiques (**effet myotonolytique**). Toutes ces actions reposent sur le fait que les benzodiazépines renforcent l'influence de **neurotransmetteurs inhibiteurs** dans le cerveau et la moelle épinière. Ceci est dû à une interaction avec des sites de liaison spécifiques, les **récepteurs des benzodiazépines**, qui forment une partie des récepteurs GABA<sub>A</sub>, canaux ioniques stimulés par un ligand. Le neurotransmetteur inhibiteur GABA (acide  $\gamma$  aminobutyrique) provoque une ouverture de canaux chlore : la **perméabilité au chlore** de la membrane des cellules nerveuses augmente, ce qui atténue l'action de stimuli dépolarisants. Les benzodiazépines augmentent l'affinité du GABA pour ses récepteurs si bien que pour une même concentration de GABA, on aura une liaison plus élevée au récepteur et un effet plus fort. L'excitabilité de la cellule nerveuse est diminuée.

Cette action des benzodiazépines peut être utilisée sur le plan thérapeutique dans les **névroses d'anxiété**, les **phobies** et les **dépansions anxieuses**. Les benzodiazépines ne résolvent cependant aucun problème mais atténuent les réactions face au problème et allègent la psychothérapie indispensable. Elles sont indiquées pour diminuer une stimulation cardiaque liée à l'anxiété en cas d'**infarctus du myocarde**, pour diminuer les **troubles du sommeil**, dans la **préparation des opérations**, pour le traitement des **crampes** ou l'abaissement du tonus des muscles squelettiques (myotonolyse en cas de **tensions spastiques**).

Les synapses GABAergiques sont présentes uniquement dans le SNC et

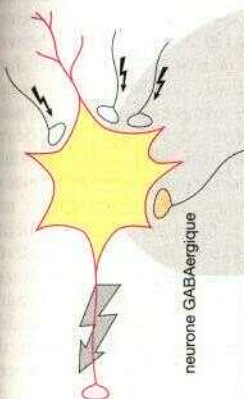
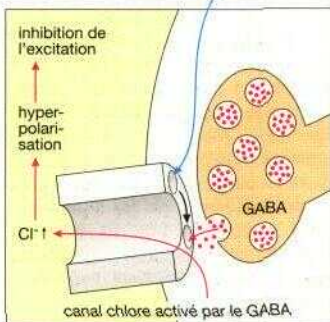
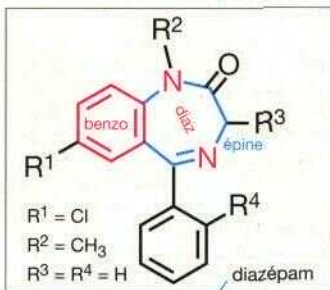
les benzodiazépines n'affectent que les fonctions contrôlées par les synapses GABAergiques. Les centres qui régulent la pression artérielle, la fréquence cardiaque et la température du corps n'en font pas partie. La fenêtre thérapeutique, évaluée par l'écart entre la dose nécessaire pour obtenir les effets souhaités et la dose toxique (dépression respiratoire) est pour les benzodiazépines > 100, soit plus de 10 fois supérieure à celle des barbituriques et des autres sédatifs. Dans le cas d'une intoxication, il y a la possibilité d'utiliser un antidote (voir ci-dessous).

Sous l'emprise des benzodiazépines, il n'est plus possible de réagir rapidement aux stimuli extérieurs (par ex. conduite d'un véhicule automobile).

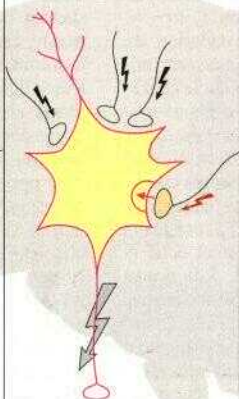
Malgré la bonne tolérance aiguë des benzodiazépines, il ne faut pas négliger les possibles changements de personnalité (inertie) et la dépendance associée à une prise régulière. Cette dépendance repose vraisemblablement sur une accoutumance qui se manifeste à l'arrêt du traitement par des symptômes de manque : anxiété et agitation. Ces symptômes favorisent une utilisation prolongée de benzodiazépines.

**Antagonistes des benzodiazépines.** Certaines molécules comme le *flumazénil* possèdent une affinité pour les récepteurs des benzodiazépines et occupent ceux-ci sans modifier la fonction des récepteurs GABA. Le flumazénil pourra être utilisé comme antidote lors d'une absorption trop importante de benzodiazépines ou chez des patients sous sédation par des benzodiazépines pour les réveiller après une opération.

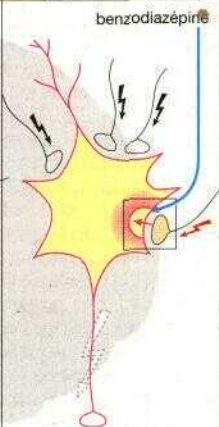
Tandis que les benzodiazépines en tant qu'agonistes des récepteurs des benzodiazépines augmentent de façon indirecte la perméabilité au chlore, il existe des **agonistes inverses** qui provoquent une diminution de cette perméabilité. Ces substances pour lesquelles on ne connaît aucune indication thérapeutique provoquent agitation, excitation, anxiété et crampes.



excitation non inhibée



inhibition GABAergique normale



inhibition GABAergique renforcée

### A. Action des benzodiazépines

## Pharmacocinétique des benzodiazépines

Toutes les benzodiazépines exercent leur action au niveau des récepteurs des benzodiazépines (p. 224). Le choix d'une substance pour les différentes indications dépend uniquement de la rapidité de l'effet, de son intensité et de sa durée et donc des propriétés physico-chimiques et pharmacocinétiques des molécules. Chaque benzodiazépine séjourne un temps différent dans l'organisme, et sera éliminée principalement par biotransformation. L'inactivation peut être accomplie en une seule réaction chimique ou au contraire en plusieurs étapes (ex. diazépam), avant qu'un métabolite inactif et propre à l'élimination rénale ne soit formé. Comme les sous-produits sont en partie actifs et en partie éliminés, mais beaucoup plus lentement que les molécules initiales correspondantes, ils peuvent s'accumuler au cours d'une administration régulière et finalement participer de façon importante à l'action souhaitée. Ce sont les substituants sur le cycle diazépam (diazépam : déalkylation sur l'azote en position 1,  $t_{1/2} \sim 30$  h ; *midazolam* : hydroxylation du groupement méthyle sur le noyau imidazole,  $t_{1/2} \sim 2$  h), ou le cycle diazépam lui-même qui seront d'abord touchés par les transformations chimiques. Le *midazolam* hydroxylé sera éliminé très rapidement par le rein après conjugaison avec l'acide glucuronique. Le diazépam déméthylé sur l'azote (*nordiazépam*) est biologiquement actif et sera hydroxylé en position 3 du noyau diazépam avec un  $t_{1/2}$  de 50-90 heures. Le métabolite hydroxylé (*oxazépam*) est également pharmacologiquement actif. Le diazépam est déjà éliminé lentement et s'accumule donc au cours d'une administration régulière mais cette accumulation est encore plus forte pour son métabolite le nordiazépam. L'oxazépam est conjugué à un acide

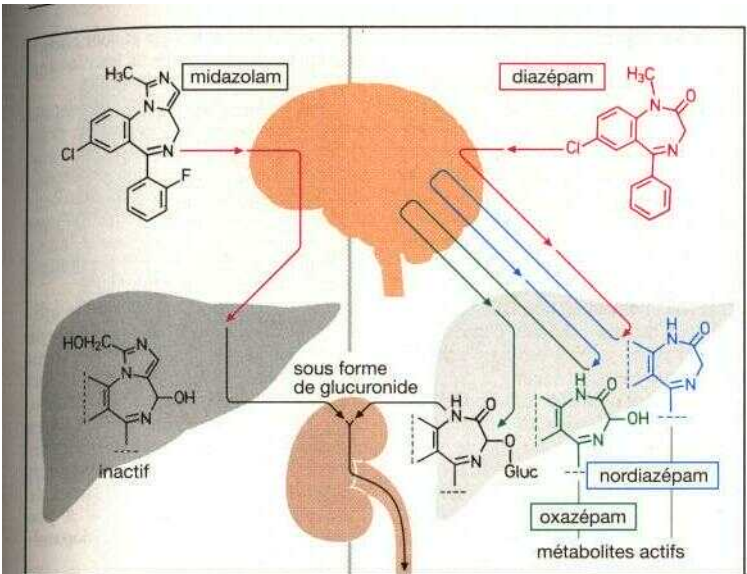
glucuronique sur le groupement hydroxyle avec un  $t_{1/2}$  d'environ 8 h et éliminé par le rein (A). En (B) sont représentées pour différentes benzodiazépines ou leurs métabolites actifs les valeurs des demi-vies d'élimination figurées par des surfaces grises.

Les substances avec des demi-vies très brèves et qui ne donnent pas naissance dans l'organisme à des métabolites actifs pourront être utilisées comme inducteurs de sommeil ou pour maintenir le sommeil (designé en B par des surfaces bleu clair), tandis que les substances avec des demi-vies plus longues doivent être réservées pour des traitements anxiolytiques à long terme (surfaces vert clair). Elles permettent de maintenir un niveau plasmatique élevé et régulier.

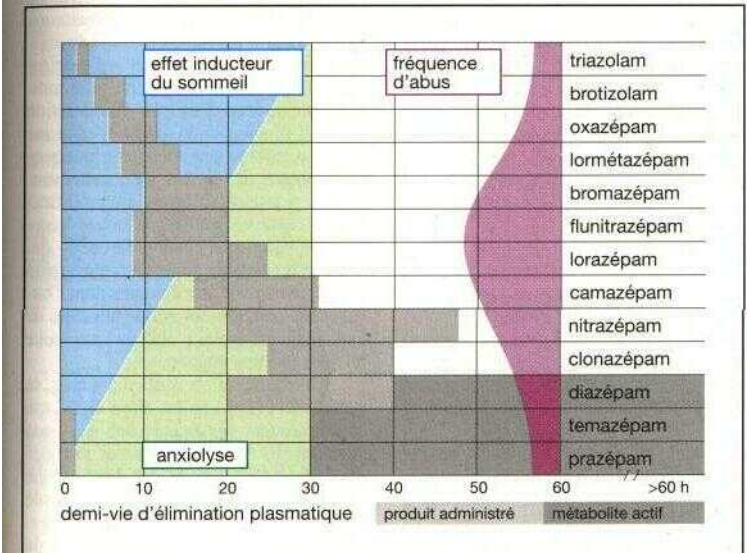
Le *midazolam* sert comme anesthésique injecté pour l'induction et l'entretien d'une anesthésie combinée.

## Risque de dépendance

L'usage régulier des benzodiazépines peut entraîner le développement d'une dépendance. Cette relation n'est pas aussi évidente qu'avec les autres substances pouvant entraîner une toxicomanie, car l'effet des premières benzodiazépines mises sur le marché dure très longtemps, de sorte que les symptômes de manque (le signe éclatant d'une dépendance installée) ne se développent que très tardivement. Pendant cette période de manque se manifestent agitation, nervosité, excitabilité et angoisse. Ces symptômes peuvent à peine être distingués de ceux considérés comme les indications des benzodiazépines. L'administration d'un antagoniste des benzodiazépines entraîne l'apparition brutale de symptômes de carence. Il faut noter que les substances avec une demi-vie d'élimination de durée intermédiaire, seront utilisées le plus souvent de façon abusive et montrent également le risque de dépendance le plus élevé (surface violette en B).



A. Biotransformation des benzodiazépines



B. Vitesse d'élimination des benzodiazépines



## Traitement de la cyclothymie

Sous la dénomination de **cyclothymie**, on désigne une maladie de l'esprit (psychose affective), dans laquelle survient par période et sans cause extérieure une altération pathologique de l'humeur. Dans le cas d'une humeur dépressive, il s'agit d'une dépression endogène (mélancolie). L'état pathologique inverse est la *manie* (p. 232). Ces épisodes surviennent de façon périodique, et sont entrecoupés de phases où l'humeur est normale. Selon les patients, l'humeur peut aller d'une direction à l'autre ou bien toujours dans la même direction (unipolaire).

### I. Traitement de la dépression endogène

Au cours d'une dépression endogène, le patient se trouve dans un état de souffrance profonde (insupportable) ; à cause d'un sentiment de culpabilité, il se fait des reproches amers. Le déclenchement d'activités ou d'actions est inhibé. Il existe un risque de suicide, mais le passage à l'acte est peu probable à cause de l'affaiblissement de la volonté d'entreprendre. De plus surviennent diverses altérations somatiques (troubles du sommeil, perte d'appétit, constipation, sensations cardiaques, impuissance). La dépression endogène est figurée en (A) par une large bande de couleurs sombres, la volonté d'entreprendre symbolisée par une ligne sinusoïdale est fortement diminuée.

Les traitements peuvent être divisés en deux groupes :

- **thymoleptiques** pour lesquels l'action antidépressive et l'amélioration de l'humeur est nettement marquée : antidépresseurs tricycliques ;

- **thymérétiques** pour lesquels se manifestent surtout une action désinhibitrice et une augmentation de l'esprit d'entreprise, par ex. les inhibiteurs de monoamine oxydase.

Ce serait une erreur de traiter un patient avec des psychostimulants tels les amphétamines qui n'accroissent que l'esprit d'entreprise. En effet, son humeur ne change pas mais l'inhibition de sa volonté d'entreprendre s'estompe (A), ce qui augmente le risque de suicide.

Les **antidépresseurs tricycliques** sont depuis longtemps utilisés pour le

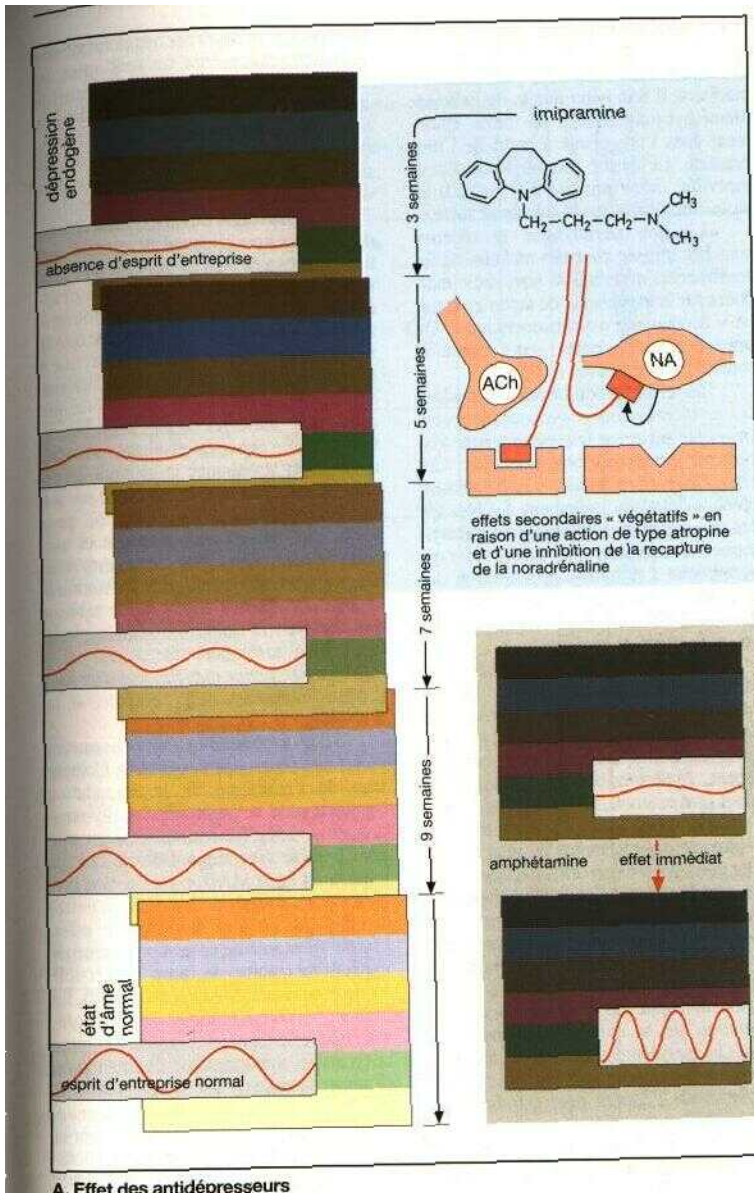
traitement de la dépression et sont encore aujourd'hui les médicaments les plus importants, par ex. **imipramine**.

Le cycle central à sept côtés de ces substances entraîne le fait que les deux cycles de part et d'autre forment entre eux un angle de 120°. C'est une différence structurale nette par rapport aux neuroleptiques de type phénothiazines (p. 237) qui ont une structure cyclique plane. L'azote de la chaîne latérale est essentiellement protoné à pH physiologique.

Ces substances présentent une *affinité pour les récepteurs* et les *systèmes de transport des neurotransmetteurs* et fonctionnent comme des inhibiteurs. C'est ainsi que la recapture de la noradrénaline (p. 82) et de la sérotonine (p. 116) sera empêchée et leurs effets renforcés. Les récepteurs muscariniques et les récepteurs adrénergiques ainsi que les récepteurs de l'histamine seront bloqués ; il y a peu d'interférence avec le système dopaminergique.

On ne sait pas exactement de quelle façon l'effet antidépresseur dérive de cette perturbation des neurotransmetteurs. D'abord, ce n'est qu'après une administration de longue durée, de l'ordre de semaines, que se met en place l'effet antipsychotique proprement dit : amélioration de l'état d'esprit et du tonus. L'effet sur les neurotransmetteurs est déjà pratiquement obtenu dès le début du traitement. Ce sont vraisemblablement des modifications adaptatives qui se produisent lentement en réaction à ces interférences, qui seraient la véritable origine de cette action antipsychotique. Chez des gens dont l'humeur est normale, les antidépresseurs de façon remarquable n'altèrent pas cette humeur (aucune euphorie).

À côté des effets antipsychotiques, se produisent également des effets aigus, qui se manifestent également chez des gens normaux. Ils sont plus ou moins marqués selon la substance, ce qui permet une administration thérapeutique adaptée (p. 230). Ceci est dû à un éventail d'interférences variables avec les systèmes de neurotransmetteurs. **L'amitriptyline** a une action sédatrice, anxiolytique et tempère le tonus psychomoteur. Elle sert à traiter les patients dépressifs anxieux et surexcités.



A. Effet des antidépresseurs

La **désipramine** au contraire agit en stimulant l'activité psycho-motrice. L'**imipramine** occupe une position intermédiaire. Il faut noter que la désipramine (déméthyl-imipramine) se forme également dans l'organisme à partir de l'imipramine. Le dérivé déméthylé de l'amitriptyline (*nortriptyline*) est par ailleurs moins inhibiteur que la substance mère,

L'action anxiolytique et sédatrice peut être utilisée chez des malades où les souffrances organiques sont très marquées par le psychisme, de façon à obtenir un « découplage psychosomatique ». On peut également noter son utilisation comme co-analgésique (p. 192).

Les **effets secondaires** indésirables des antidépresseurs tricycliques reposent en grande partie sur leur antagonisme vis-à-vis de divers neurotransmetteurs. Ces effets débutent également immédiatement après le début du traitement. Le blocage des récepteurs muscariniques de l'acétylcholine provoquent des effets de type atropinique : tachycardie, inhibition des sécrétions glandulaires (sécheresse de la bouche), constipation, troubles de la miction et troubles de la vision.

Les modifications du système adrénergique sont complexes. L'inhibition de la recapture des catécholamines peut provoquer des effets sympathomimétiques indirects. Les patients sont également hypersensibles aux catécholamines (par exemple, addition d'adrénaline à une anesthésie locale). D'un autre côté, le blocage des récepteurs  $\alpha_1$  peut provoquer une hypotension orthostatique.

En fonction de leur nature chimique, certaines de ces molécules vont agir comme des substances cationiques amphiphiles en stabilisant les membranes, ce qui peut entraîner des altérations de la conduction avec des arythmies et une diminution de la contractilité cardiaque. Tous les antidépresseurs tricycliques favorisent la tendance aux crampes. La stimulation de l'appétit peut entraîner une augmentation du poids.

La **maprotiline** qui est au sens strict un antidépresseur tétracyclique ne présente, en ce qui concerne ses propriétés cliniques et pharmacologiques, pratiquement pas de différence avec les substances tricy-

cliques. La **miansérine**, également une substance tétracyclique au sens strict, se distingue dans la mesure où elle augmente la concentration de noradrénaline dans la fente synaptique via un blocage des récepteurs  $\alpha_2$  présynaptiques et non par l'inhibition de la recapture. Les effets atropiniques de la miansérine sont moins marqués.

La **fluoxétine** est un exemple d'antidépresseurs nouvellement développés qui sont « atypiques » en ce qui concerne leur structure et leur action. Ce n'est pas un tricyclique et son action sur les neurotransmetteurs est sélective : elle n'inhibe que la recapture de la sérotonine. La fluoxétine a une composante excitatrice, et son activité antidépressive semble être moins forte que celle des antidépresseurs tricycliques. L'avantage, c'est qu'elle ne présente aucun effet atropinique et souvent aucun effet de stabilisation de membrane sur les cellules cardiaques. La fluoxétine provoque une réduction de l'appétit et une perte de poids. Les effets secondaires sont nervosité, tremblement, perte de sommeil et angoisse. Dans l'ensemble, le tableau des effets de la fluoxétine semble plutôt être celui d'un thymérotique.

*Laparoxétine* et la *fluvoxamine* sont d'autres inhibiteurs de la recapture de la sérotonine.

Le **moclobémide** est un nouveau représentant du groupe des IMAO. Compte tenu de l'inhibition de la dégradation intraneuronale de sérotonine et de noradrénaline, leur concentration augmente dans la fente synaptique. Dans le cas des inhibiteurs de la MAO, c'est l'*action thymérotique*, stimulant le désir d'entreprendre, qui est à la base de leur effet. L'autre substance de ce groupe, la **tranylcypromine**, inhibe de façon irréversible les deux enzymes, MAO-A et MAO-B. La capacité du foie à éliminer de façon pré-systémique les aminés biogènes, comme la tyramine, apportées par l'alimentation (fromages, chianti) est donc diminuée. Pour éviter une élévation de la tension artérielle, il faut associer un traitement par la tranylcypromine à des prescriptions diététiques strictes. Dans le cas du moclobémide, le danger est beaucoup plus faible, car seule la forme A de la MAO est inhibée et de plus cet effet est réversible.

	anxiolyse	activité psychomotrice	blocage $\alpha_1$	activité parasympatholytique	indication
<b>amitriptyline</b>  $\text{HC}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 50-150 mg/j $t_{1/2} = 30-40\text{h}$	↑	↓	↑	↑	patient :  dépressif, anxieux, agité
<b>imipramine</b>  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 50-200 mg/j $t_{1/2} = 9-20\text{h}$	↑	—	↑	↑	patient :  dépressif, activité psycho- motrice normale
<b>désipramine</b>  $\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ 75-200 mg/j $t_{1/2} = 15-60\text{h}$	↑	↑	↑	↑	patient :  dépressif, activité psycho- motrice inhibée
<b>fluoxétine</b>  $\text{F}_3\text{C}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{O}-\text{CH}(\text{C}_6\text{H}_5)-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{H})\text{CH}_3$ 20-40 mg/j $t_{1/2} = 48-96\text{h}$		↑			patient :  dépressif, activité psycho- motrice inhibée
<b>moclobémide</b>  $\text{Cl}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$ 300 mg/j $t_{1/2} = 1-2\text{h}$		↑			patient :  dépressif, activité psycho- motrice inhibée

A. Différents antidépresseurs classés en fonction de leurs effets secondaires

## II. Traitement de la manie

La phase maniaque est reconnaissable par une bonne humeur exagérée, un flot d'idées et un esprit d'entreprise anormalement élevé. Ceci est montré en (A) par un tableau colore avec des structures brisées et des couleurs agressives. Les patients se surestiment, montrent une activité sans repos, expriment un flot d'idées bizarres, agissent de façon irresponsable (sur le plan sexuel ou financier).

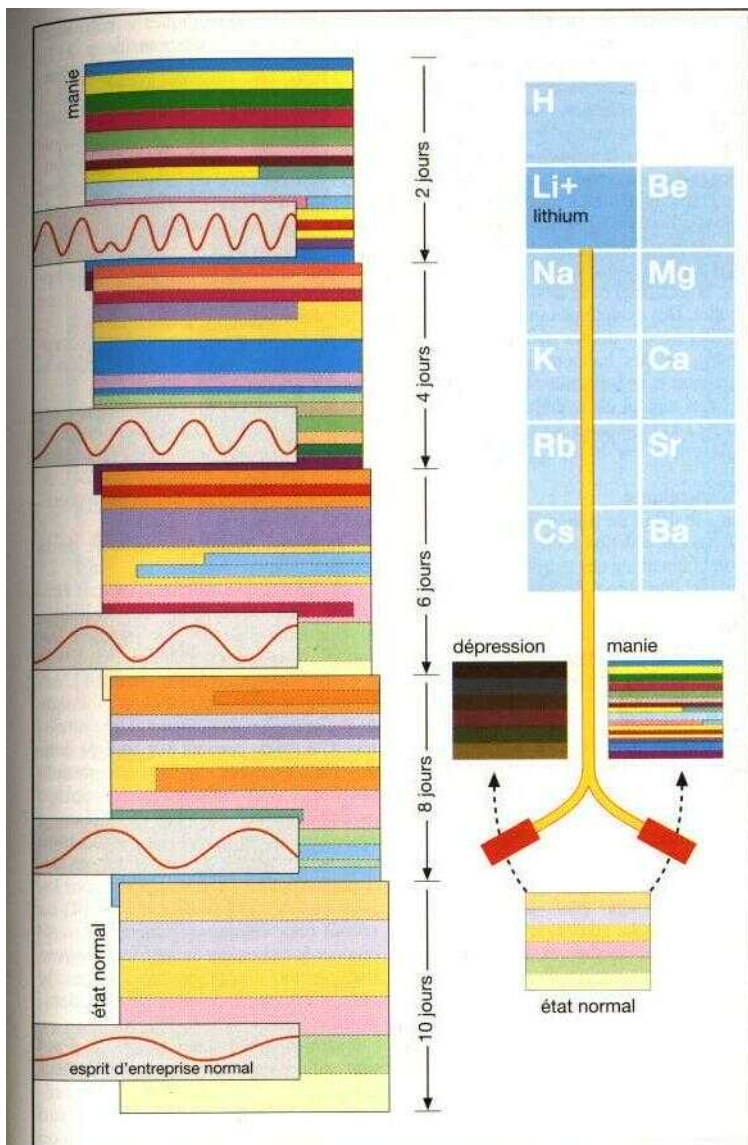
**Ions lithium.** Le traitement de la phase maniaque utilise des sels de lithium par ex. sous forme d'acétate ou de carbonate. L'effet se manifeste environ 10 jours après le début du traitement. En raison de l'étroitesse de la fenêtre thérapeutique, il est nécessaire d'effectuer des *contrôles sanguins*, la concentration sérique doit être proche de 0,8-1 mM le matin à jeun. Pour des valeurs plus élevées, apparaissent déjà des *effets secondaires* : les troubles du SNC se manifestent par un tremblement léger des extrémités, mais aussi par des altérations des mouvements (ataxie) ou des crampes. L'action de l'ADH au niveau du rein peut être inhibée ce qui est visible par une polyurie et une soif (p. 162). La fonction thyroïdienne est inhibée (p. 244) tandis qu'apparaît une hypertrophie compensatrice.

On n'a aucune certitude concernant le *mécanisme d'action* des ions lithium. Chimiquement, le lithium appartient au groupe des métaux alcalins parmi lesquels le sodium et le potassium occupent dans l'organisme une place considérable. On peut admettre que les ions lithium interfèrent, au niveau de sites non définis, avec les perméabilités ioniques des membranes pour les ions  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$  ou avec les pompes ioniques et qu'il s'ensuit des conséquences significatives pour le fonctionnement des cellules du cerveau débouchant sur une action positive sur la cyclothymie. Une diminution du contenu membranaire en phosphatidyl inositol diphosphate peut aussi être importante, car ce phospholipide joue un rôle important dans la transduction des signaux (p. 66).

Il faut remarquer que les *neuroleptiques* peuvent également être utilisés pour calmer un état maniaque (voir ci-dessous).

## III. Prévention de la cyclothymie

Après 6-12 mois de traitement, les ions lithium empêchent l'apparition de nouvelles phases maniaques. Les phases dépressives sont également prévenues. Les sels de lithium stabilisent le caractère dans un état à peu près normal.



A. Action des sels de lithium dans un état maniaco-dépressif



## Traitement de la schizophrénie

La schizophrénie est une psychose endogène qui se développe par poussées successives. Les symptômes de base sont des altérations de la pensée (par ex. incohérence, pensées illogiques et décousues, blocage du raisonnement, perte soudaine du cours des idées, repliement de l'esprit : le malade prétend que ses pensées lui sont retirées de l'extérieur) de l'affectivité (état d'esprit sans relation avec la situation) et de la volonté d'entreprendre. Des symptômes supplémentaires sont par ex. des délires (délires de persécution), ou des hallucinations auditives fréquentes et angoissantes. L'incohérence de l'état mental est symbolisée en haut à gauche (A) (comparez avec l'état normal de l'esprit en bas de la page 233).

## Neuroleptiques

Après le début du traitement, on observe d'abord une sédation seule. Les visions et les hallucinations qui tourmentent les patients schizophrènes perdent de leur force (A, affaiblissement des couleurs vives), le comportement psychotique persiste cependant. Au cours des semaines suivantes, les phénomènes psychiques se normalisent lentement (A), les à-coup psychotiques s'estompent. Une normalisation complète ne peut souvent pas être obtenue. Mais même lorsque l'on ne peut pas parvenir à une guérison, les modifications que nous venons de décrire ont cependant une conséquence. Pour les malades en effet, le supplice que constitue le changement de leur moi sera atténué, la surveillance sera plus souple et la confiance que lui accorde la communauté reviendra plus rapidement. Il existe deux types de composés avec des structures chimiques différentes permettant un traitement neuroleptique, antipsychotique :

1. les **phénothiazines** dérivées d'un antihistaminique, la prométhazine (dont la substance de référence est la chlorpromazine) et leurs analogues (par ex. thioxanthènes) et 2. les **butyrophénones** (substance de référence, l'halopéridol). Les phénothiazines et les thioxanthènes peuvent être séparés selon la structure chimique de la chaîne latérale en

- composés aliphatiques substitués (chlorpromazine, thiorédozine, p. 237)
- piperazines substituées (thiorédozine, flupéridol, p. 237)

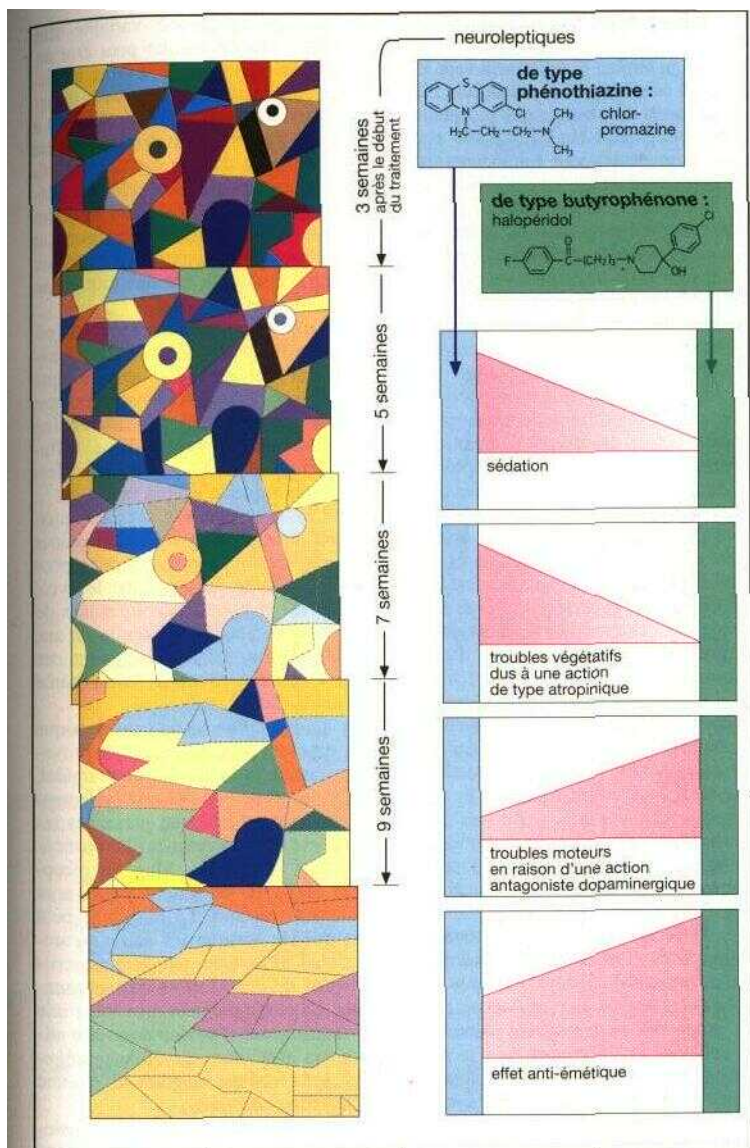
L'effet antipsychotique repose vraisemblablement sur une action antagoniste au niveau des récepteurs dopaminergiques. À côté de l'effet principal anti-psychotique, les neuroleptiques présentent simultanément des effets antagonistes vis-à-vis de

- l'acétylcholine, au niveau des récepteurs muscariniques → effets de type atropinique,
- la noradrénaline, au niveau des récepteurs α → troubles de la régulation de la pression artérielle,
- la dopamine, au niveau des récepteurs dopaminergiques de la substance noire → troubles extrapyramidaux, de l'axe postérieur → action anti-émétique (p. 324), de l'hypophyse — augmentation de la sécrétion de la prolactine (p. 240),
- l'histamine —\* origine probable de la sédation.

Ces effets complémentaires peuvent également se produire chez des individus psychologiquement sains, leur intensité est variable d'un produit à l'autre.

**Indications complémentaires.** L'administration de neuroleptiques provoque de façon aiguë une sédation et une anxiolyse. Ces effets peuvent être utilisés dans des maladies ayant une forte composante psychique pour induire un découplage psychosomatique. L'effet distanciant a également une utilité lors de l'association d'un neuroleptique (le droperidol, un dérivé butyrophénone) à un opioïde pour induire une neuroleptanalgesie (p. 214) ou encore pour calmer un patient anxieux ou pour le traitement du delirium tremens (halopéridol). L'administration dans le cas d'une manie a été signalée précédemment (p. 232).

Les neuroleptiques n'ont pas d'action anticonvulsivante. À cause de leur action inhibitrice sur les centres thermorégulateurs, les neuroleptiques peuvent être utilisés pour refroidir le corps de façon contrôlée au cours d'une opération (hibernation artificielle, p. 200).



A. Action des neuroleptiques dans un état schizophrène

**Effets secondaires.** Les effets secondaires les plus fréquents et qui limitent fréquemment le traitement sont les troubles *moteurs extrapyramidaux* ; ils proviennent du blocage des récepteurs dopaminergiques. Une *dyskinésie précoce* peut être notée immédiatement après le début du traitement sous forme de mouvements involontaires et anormaux, surtout au niveau de la tête, du cou et des épaules. Après des semaines ou des mois de traitement on peut observer des symptômes analogues à ceux de la maladie de *Parkinson* (tremblement, raideur, lenteur des mouvements) ou bien une *akathisie* (agitation motrice). Toutes ces altérations peuvent être soignées par des antiparkinsoniens appartenant au groupe des anticholinergiques (ex. bipéridène). Ces symptômes disparaissent toujours à l'arrêt des neuroleptiques. Une *dyskinésie tardive* peut être notée, en particulier au moment de l'arrêt du traitement, après une administration de plusieurs années. Elle est due à une hypersensibilité du système des récepteurs dopaminergiques et s'aggrave après administration d'anticholinergiques.

Au cours d'une administration chronique de neuroleptique peuvent se produire de rares lésions hépatiques avec cholestase. Un effet secondaire rarissime mais dramatique est le *syndrome malin des neuroleptiques* (hyperthermie, raideur des muscles squelettiques, stupeur), qui peut être fatal en l'absence d'un traitement médical intensif (entre autre dantrolène).

**Différences entre neuroleptiques.** Il est clair en ce qui concerne le traitement, qu'il existe des dérivés des phénothiazines ou des analogues dont les propriétés se distinguent nettement de celles de la chlorpromazine, la substance de référence, et s'apparentent plutôt à celles de la butyrophénone. Cela touche l'activité antipsychotique (symbolisée par la flèche), l'importance de la sédation et la possibilité de provoquer des troubles extrapyramidaux.

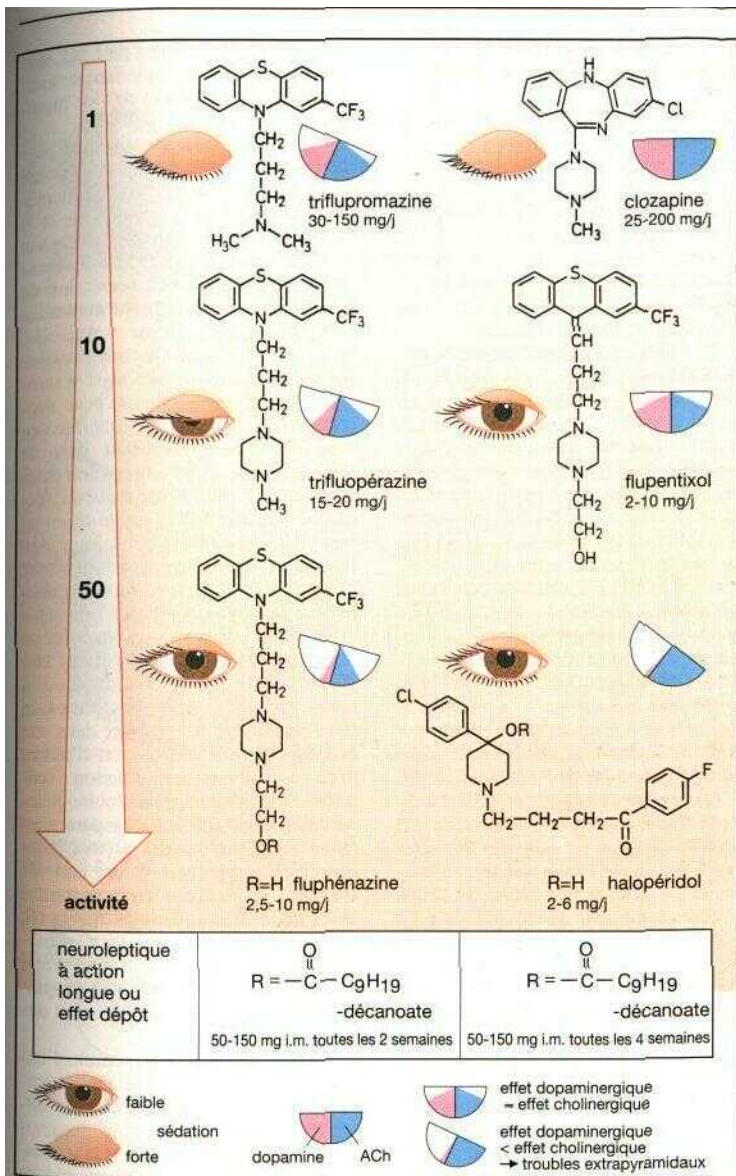
Le déclenchement variable des troubles extrapyramidaux peut être attribué à un rapport variable entre les activités antagonistes vis-à-vis de la dopamine ou de l'acétylcholine (p. 186) i « risque de troubles extrapyramidaux est plus important dans le cas des dérivés butyrophénones que dans celui des phénothiazines. Ils ne possèdent en effet aucune action anticholinergique et l'équilibre entre l'activité des neurones dopaminergiques et cholinergiques est plus profondément altéré.

Les dérivés substitués par une pipérazine (ex. trifluopérazme, fluphénazine) ont une activité antipsychotique plus élevée, à doses comparables, que les dérivés substitués par une chaîne aliphatique, (ex. chlorpromazine, trifluopromazine), mais la qualité des effets antipsychotiques n'est pas modifiée.

Les thioxanthènes sont des analogues structurels des phénothiazines (ex. flupentixol, chorprothixène) pour lesquels l'azote présent dans le cycle central est remplacé par un atome de carbone relié à la chaîne latérale par une double liaison. Ils se distinguent des phénothiazines par une composante additionnelle thymoleptique.

La *clowpine* est un neuroleptique à la structure atypique, censé ne provoquer aucun trouble extrapyramidal. Cette propriété est vraisemblablement due au fait qu'il bloque parmi les récepteurs dopaminergiques plus particulièrement le type D4. Mais les récepteurs 5HT., H, et muscaniques sont également touchés. La clozapine peut être utilisée lorsque les autres neuroleptiques ne peuvent plus être prescrits à cause de leurs effets extrapyramidaux. La clozapine peut provoquer une *agranulocytose* et ne doit donc être utilisée qu'avec une surveillance régulière de la formule sanguine. Elle a une forte action *sédative*.

La fluphénazine ainsi que l'halopéridol peuvent être administrés sous forme de *dépôt* intramusculaire après estérification par un acide gras.



## A. Différents neuroleptiques

## Psychomimétiques (substances hallucinogènes ou psychédéliques)

Les psychomimétiques ont la faculté de déclencher des modifications psychiques analogues à celles qui peuvent se manifester au cours d'une psychose : **visions, illusions et hallucinations**. Cette expérience peut donc posséder un caractère fantastique, la transformation émotionnelle et du raisonnement provoquée par ce phénomène paraît folle pour celui qui est à l'extérieur.

Une action psychomimétique peut être illustrée par l'exemple des portraits exécutés par un peintre sous l'influence de l'acide lysergique diéthylamide (LSD). Il raconte que sous l'effet de la griserie du LSD, arrivant par vagues, le visage du modèle devient de plus en plus grimaçant, phosphorescent dans des coloris bleu violet et s'agrandit ou se rétrécit comme à travers l'objectif d'un zoom. Les changements confus de proportions entraînent donc une succession de mouvements bizarres. La caricature diabolique apparaît menaçante.

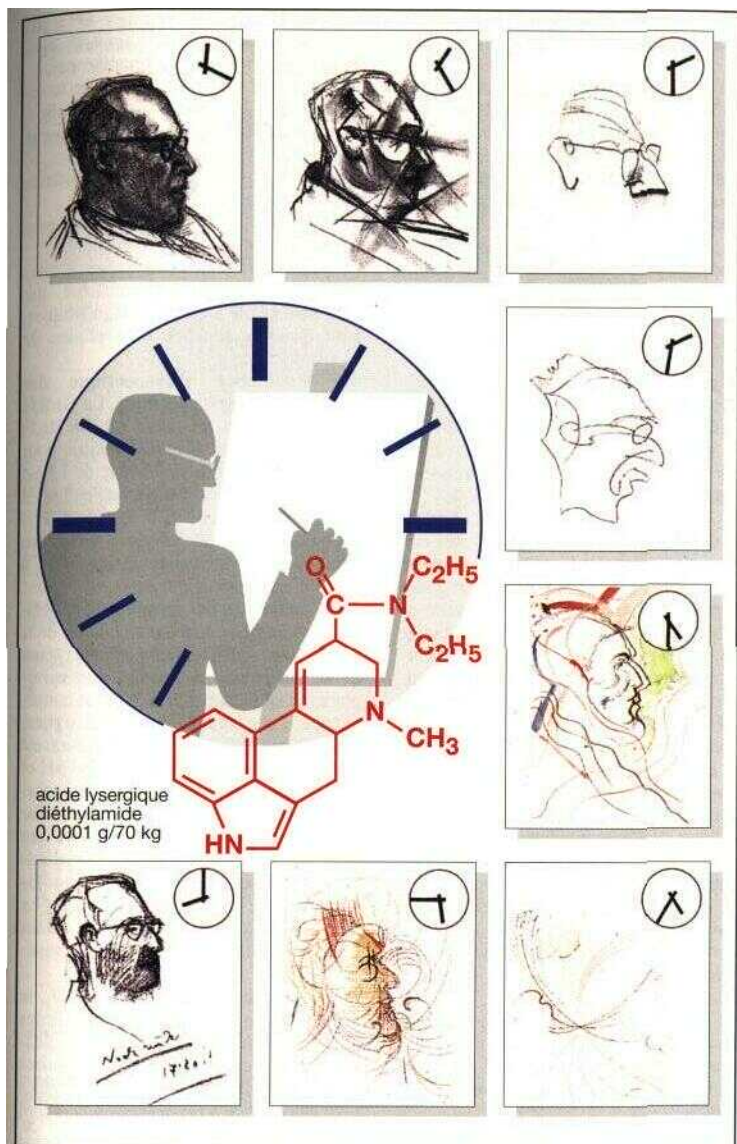
Les illusions se font également sentir dans le domaine de l'audition et de l'odorat : les sons sont vécus comme des poutres suspendues et les impressions optiques comme des odeurs (par ex. d'ozone). Sous l'emprise du LSD, l'individu se voit par moment de l'extérieur et analyse son état. En outre, les frontières entre son être et l'environnement s'effacent. Un sentiment exaltant de fusion avec les autres et le cosmos s'installe. La notion de durée n'existe plus, il n'y a plus ni avant ni après. Des objets sont vus qui n'existent pas. Des expériences sont faites qui ne sont pas explicables. C'est pourquoi on parlera d'un effet de dilatation de la conscience à propos du LSD (révélation psychédéliques).

Le contenu de ces hallucinations peut de temps à autre être extrêmement menaçant (*bad trip*), l'individu se voit éventuellement poussé à une action violente ou au suicide.

Après la « griserie » du LSD, survient une phase de grande fatigue avec un sentiment de honte et de vide humiliant.

Le mécanisme de l'action psychomimétique est inconnu. Comme une partie des substances hallucinogènes telles le *LSD*, la *psilocine* et la *psilocybine* (tirées d'un champignon mexicain, le psilocybe) la *bufoténine* (tirée entre autres des sécrétions de la peau d'un crapaud), la *mescaline* (extraite d'un cactus mexicain, *Arihalonium lewinii*, peyotl) présente des analogies structurales avec la sérotonine et l'adrénaline, on peut supposer l'existence d'une interférence avec ces aminés biogènes dans le SNC. La structure d'autres molécules comme le *tétrahydro-cannabinol* (dérivées du cannabis indica, le chanvre, haschich, marihuana), le *muscimul* (extrait d'un champignon amanite muscaria) ou *ïaphencyclidine*, synthétisée comme anesthésique injectable ne montre pas ces caractères communs. Des hallucinations peuvent être associées, comme effet secondaire, à la prise d'autres substances, par ex. la *scopolamine* (au Moyen Age dans « le peuplier des sorcières ») ou d'autres parasympatholytiques d'action centrale. Des substances hallucinogènes naturelles ont été utilisées dans certaines religions par des prêtres (chamans) pour parvenir à un **état de trances**. Le LSD a été consommé assez fréquemment dans les années 60, en particulier par des artistes : art psychédélique qui consiste à représenter d'une façon qui ne peut pas être appréhendée par la raison, des rêves ou des signes hallucinatoires.

Comme il n'est pas possible d'exclure le développement d'une dépendance ou d'altérations psychiques durables après la prise d'un psychomimétique, leur production et leur commerce sont interdits (stupéfiants non en circulation).



A. Action psychomimétique du LSD chez un peintre



## Hormones hypothalamiques et hypophysaires

Le système endocrinien est contrôlé par le SNC. Les **cellules nerveuses de l'hypothalamus** synthétisent et libèrent des médiateurs qui vont gouverner dans l'hypophyse antérieure la sécrétion d'hormones ou qui seront, elles-mêmes, distribuées dans l'organisme comme hormones.

Enfin, il y a les **hormones de l'hypophyse postérieure** : les prolongements des neurones hypothalamiques projettent dans la post-hypophyse (neurohypophyse), stockent à cet emplacement un *nonapeptide* (*ADH* : hormone antidiurétique) et *Ocytocine*, et les libèrent dans le sang en cas de besoin. Les traitements utilisant ces hormones peptidiques (*ADH*, p. 162, *ocytocine*, p. 126) seront réalisés par voie parentérale ou en nébulisation nasale.

Les **médiateurs hypothalamiques** sont des *peptides* qui atteignent leurs cellules cibles dans l'adénohypophyse par un système porte, c'est-à-dire par deux zones capillaires disposées l'une à la suite de l'autre. La première est située dans la tige de l'hypophyse ; à ce niveau, les hormones libérées par les terminaisons nerveuses des neurones hypothalamiques diffusent dans le sang. La seconde comprend les capillaires de l'anté-hypophyse. A ce niveau, les hormones diffusent du sang vers les cellules cibles qu'elles contrôlent. Les hormones libérées par les cellules de l'anté-hypophyse parviennent dans le sang et sont ensuite distribuées dans l'organisme (1).

**Dénomination des médiateurs / hormones de libération.** *RH* : *releasing hormone*, hormone de libération. *RIH* : *release inhibiting hormone*, hormone bloquant la libération.

**GnRH** : gonadotrophine-RH = gonadoreline (gonadolibérine) ; stimule la production de FSH (hormone folliculo-stimulante) et de LH (hormone lutéinisante).

**TRH** : protiréline, stimule la sécrétion de TSH (hormone thyroïdostimulante).

**CRH** : corticotropine RH (CRF) ; stimule la sécrétion d'ACTH (hormone adrénocorticotrope = corticotropine).

**GRH** : *growth hormone-RH* ; agit sur la libération de GH (*growth hormone* = STH = hormone somatotrope).

**GRIH** : somatostatine, inhibe la sécrétion de STH (et aussi d'autres hormones peptidiques produites par ex. par le pancréas et l'intestin).

**PRH** : prolactine-RH, son existence est hypothétique.

**PRIH** : inhibe la sécrétion de prolactine, ce pourrait être la dopamine.

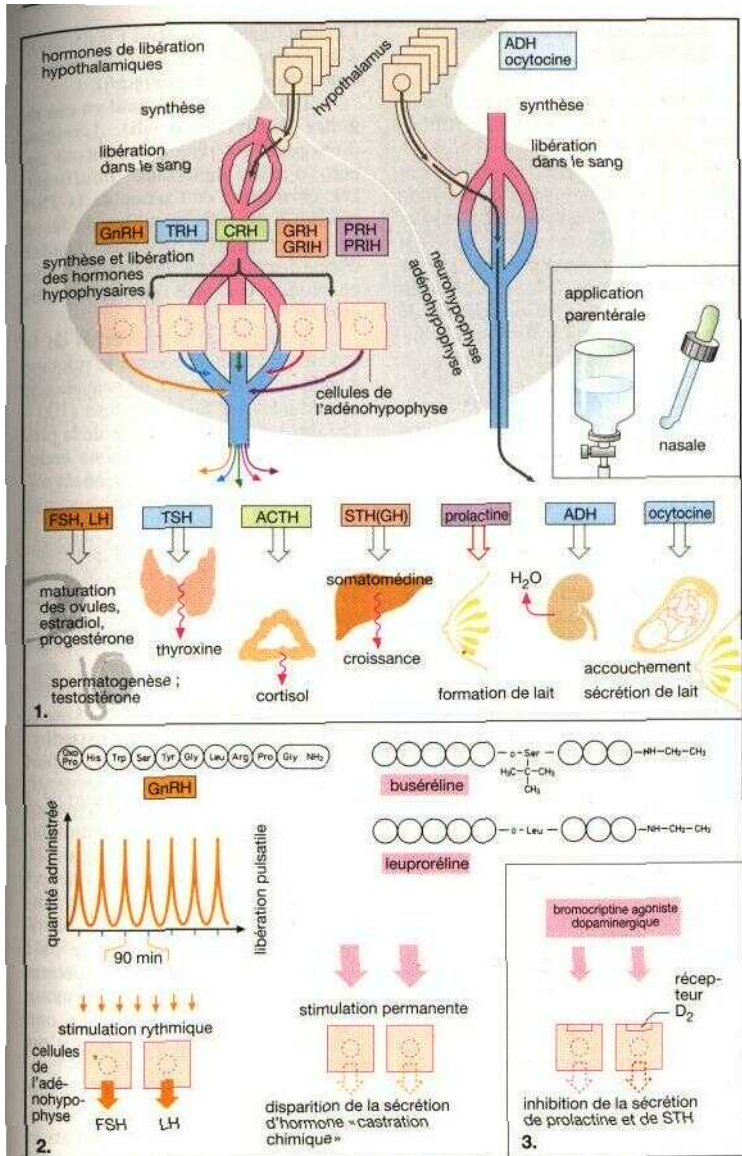
Les hormones hypothalamiques sont essentiellement administrées par voie parentérale à des fins diagnostiques pour tester la fonction des cellules de l'adénohypophyse.

**Modulation thérapeutique des cellules de l'anté-hypophyse.** La **GnRH** sera utilisée dans les cas de *stérilité* de la femme d'origine *hypothalamique* pour stimuler la sécrétion de FSH et de LH et déclencher une ovulation. Dans ce but, il faut imiter le rythme de la sécrétion physiologique (pulsatile, environ toutes les 90 min) (administration parentérale à l'aide d'une pompe spéciale).

**Analogues des gonadorelines, superagonistes** : ce sont des analogues de la GnRH dont l'affinité pour les récepteurs de la GnRH sur les cellules de l'hypophyse est beaucoup plus élevée. La conséquence d'une stimulation ininterrompue et non physiologique des récepteurs est une interruption de la sécrétion de FSH et de LH après une phase initiale de stimulation. *Buséréline*, *leuproréline*, *goséréline* sont utilisées chez des patients souffrant d'un *carcinome prostatique* pour diminuer la production de testostérone qui favorise le développement de la tumeur. Le niveau de testostérone chute autant qu'après l'ablation chirurgicale des testicules (2).

L'agoniste **dopaminergique D<sub>2</sub>**, la bromocriptine (p. 114) inhibe les cellules à prolactine de l'anté-hypophyse (indications : sevrage, tumeurs hypophysaires sécrétant de la prolactine). Une production anormale de STH peut être également réduite (indication : acromégalie) (3).

**L'octréotide** est un analogue de la somatostatine. Il sera par ex. utilisé dans le cas de tumeurs de l'hypophyse qui sécrètent de la GH.



### A. Hormones hypothalamo-hypophysaires

## Traitements par les hormones thyroïdiennes

Les hormones thyroïdiennes agissent en stimulant le métabolisme. Leur libération (A) est gouvernée par une glycoprotéine hypophysaire, la TSH, dont la libération est, de son côté, sous le contrôle d'un tripeptide hypothalamique TRH. La sécrétion de TSH décroît lorsque la concentration d'hormone thyroïdienne dans le sang augmente ; à l'aide de ce mécanisme de rétrocontrôle négatif s'établit automatiquement une production d'hormones adaptée aux besoins.

La glande thyroïde produit essentiellement la thyroxine ( $T_4$ ). La forme active semble cependant être la triiodothyronine ( $T_3$ ).  $T_4$  est en partie transformée en  $T_3$  dans l'organisme et les récepteurs des cellules cibles ont une affinité 10 fois supérieure pour  $T_3$ . L'action de  $T_3$  se produit plus rapidement et dure un peu moins longtemps que celle de  $T_4$ . Le 11/2 d'élimination plasmatique atteint environ 7 jours pour  $T_4$  mais seulement 1,5 jour pour  $T_3$ . La dégradation de  $T_4$  et  $T_3$  libère de l'iode. Il y a 100  $\mu$ g d'iode contenus dans 150  $\mu$ g de  $T_4$ .

Pour l'utilisation thérapeutique, on préférera  $T_4$ .  $T_3$  est certes la forme active et est mieux absorbée par l'intestin mais avec  $T_4$ , on atteint pourtant un niveau plasmatique équivalent car sa dégradation est très lente. Puisque l'absorption de  $T_4$  est maximale à jeun, elle sera administrée environ 1/2 h avant le petit déjeuner.

**Traitement de substitution dans le cas d'une hypothyroïdie.** Un hypofonctionnement de la thyroïde, qu'il soit primaire et lié à une maladie de la thyroïde ou secondaire via une carence en TSH, sera soigné par l'administration orale de thyroxine. Pour commencer, la dose de  $T_4$  sera en général choisie assez faible, car on peut craindre un changement trop rapide du métabolisme avec le risque d'une surcharge cardiaque (angine de poitrine, infarctus), et augmentée graduellement.

La dose finale permettant l'installation d'une euthyroïdie dépend des besoins individuels (environ 100  $\mu$ g/j).

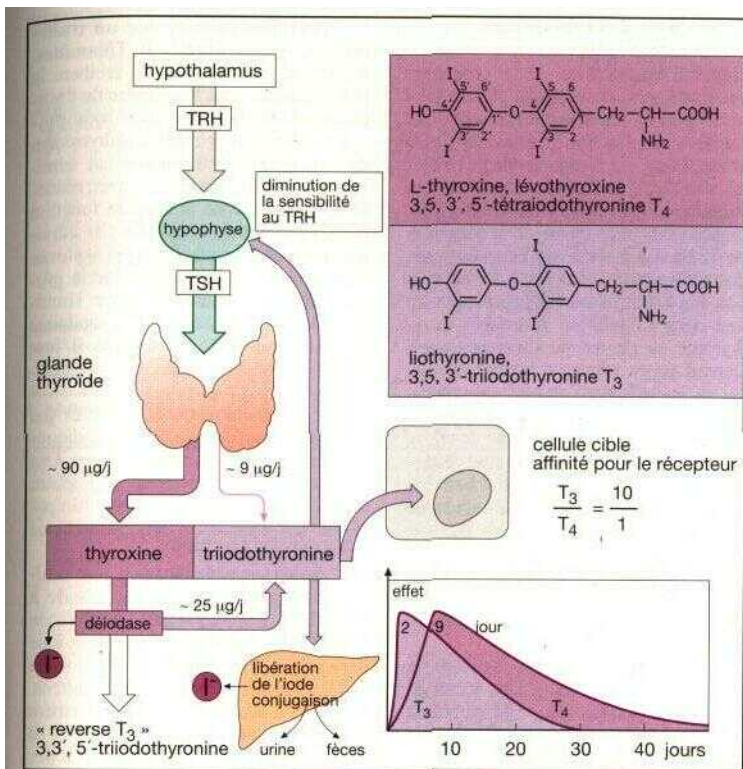
**Traitement suppressif en cas de goitre euthyroïdien (B).** L'origine d'un goitre est principalement un apport d'iode alimentaire insuffisant. L'augmentation de l'action de la TSH pousse la thyroïde à utiliser de façon tellement intensive la faible quantité d'iode disponible qu'une hypothyroïdie ne produit pas mais que la thyroïde grossit.

En raison de la régulation de la fonction thyroïdienne selon le principe du rétrocontrôle négatif, on peut aboutir en administrant  $T_4$  à une dose (100 - 150  $\mu$ g/j) équivalente à celle de la production quotidienne d'hormone endogène, à un arrêt de la stimulation thyroïdienne. La glande inactive et maintenue au repos diminue de taille.

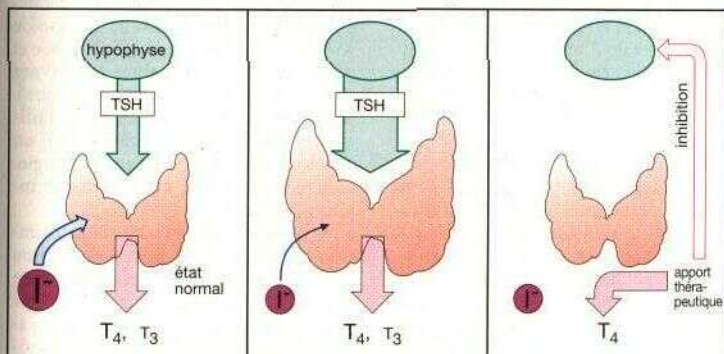
Dans le cas d'un goitre euthyroïdien par carence en iode, installé depuis un temps court, il est possible de diminuer la taille de la thyroïde par une augmentation de l'apport en iode (comprimés d'iodure de potassium).

Chez des patients âgés, présentant un goitre avec carence en iode, existe le danger de déclencher une hyperthyroïdie par l'augmentation de l'apport d'iode (p. 245) : après des années de stimulation maximale, le tissu thyroïdien peut devenir indépendant de la stimulation par la TSH (« tissu autonome »). Lors de l'augmentation de l'apport d'iode, la production d'hormone thyroïdienne s'accroît et, à cause des rétrocontrôles négatifs, la sécrétion de TSH diminue. L'activité du tissu autonome demeure cependant élevée, l'hormone thyroïdienne est libérée en excès, une hyperthyroïdie induite par l'iode s'est donc installée.

**Prévention par les sels d'iode.** Le goitre avec une carence en iode est largement répandu. Par l'administration de sel de cuisine iodé, on peut assurer aisément les besoins en iode (150-300  $\mu$ g/j d'iode) et éviter le goitre euthyroïdien.



A. Hormone thyroïdienne - libération, action et dégradation



B. Goitre par carence en iode et son traitement par la thyroxine

## Hyperthyroïdie et thyroéstatiques

**Hyperthyroïdie.** Le fonctionnement anormalement élevé de la glande thyroïde dans la maladie de Basedow (A) est dû à la formation d'anticorps (IgG) qui se fixent aux récepteurs de la TSH et les stimulent. La conséquence de cette stimulation est une surproduction d'hormones (avec disparition de la sécrétion de TSH). La maladie de Basedow peut disparaître spontanément en 1 ou 2 ans. Son traitement réside donc en premier lieu dans l'inhibition réversible de la thyroïde au moyen de thyroéstatiques. Dans d'autres formes d'hyperthyroïdie, par ex. les adénomes thyroïdiens produisant de l'hormone (morphologiquement bénins), l'option thérapeutique de choix est l'ablation du tissu soit par voie chirurgicale, soit par administration d'iode  $^{131}\text{I}$  en quantité suffisante. L'iode radioactif est capté par la thyroïde et détruit le tissu dans une zone de quelques millimètres par le rayonnement (3 électrons) émis lors de la décroissance radioactive.

Pour les hyperthyroïdies induites par l'iode, voir p. 242.

**Thyroéstatiques.** Ils inhibent la fonction thyroïdienne. Avant sécrétion de l'hormone thyroïdienne se déroulent les événements suivants (C). L'iode sous forme d'iodure est activement captée par une « pompe » dans les cellules thyroïdiennes. Il se produit alors une réduction en iode, une liaison sur la chaîne latérale d'une tyrosine de la thyroglobuline, une association de deux groupements tyrosine iodés avec formation des résidus  $\text{T}_4$  et  $\text{T}_3$ . Cette réaction est catalysée par l'enzyme peroxydase. Dans l'intérieur du follicule thyroïdien, la thyroglobuline portant la  $\text{T}_4$  est stockée sous forme de colloïde. En cas de besoin, l'hormone thyroïdienne sera libérée à partir du colloïde, après endocytose et hydrolyse par les enzymes lysosomiales. Un effet thyroéstatique peut avoir lieu par une inhibition de la synthèse ou de la libération de l'hormone. En cas d'interruption de la synthèse, le colloïde est encore utilisable et l'effet thyroéstatique est alors d'apparition lente.

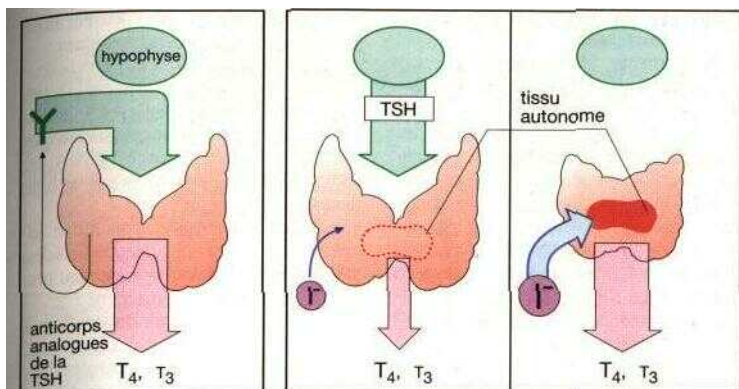
**Thyroéstatiques pour un traitement de longue durée (C). Thiamides' dérivés de la thiourée.** Ils inhibent la peroxydase et donc la synthèse de l'hormone. Deux thérapeutiques sont possibles pour rétablir un état euthyroïdien dans la maladie de Basedow : a) administration de thiamide seule avec réduction progressive de la dose en fonction de la régression de la maladie ; b) administration de thiamide à dose plus élevée et ajustement de l'inhibition de la production d'hormones par apport simultané de thyroxine. Les effets secondaires des thiamides sont rares, mais il faut faire attention à la possibilité d'une agranulocytose.

Les **perchlorates** administrés par voie orale sous forme de sels sodiques inhibent le transport actif d'iodure. Des anémies aplasiques peuvent se produire comme effet secondaire. En comparaison des thiamides, leur importance thérapeutique est faible.

**Substances destinées à une inhibition de courte durée (C). L'iode à dose élevée** ( $> 6\,000\text{ p.g/j}$ ) agit de façon **transitoire** comme un thyroéstatique dans les états hyperthyroïdiens, mais en général pas dans les états euthyroïdiens. Comme ce traitement inhibe également la libération de l'hormone, son effet se fera sentir plus rapidement que celui des thiamides.

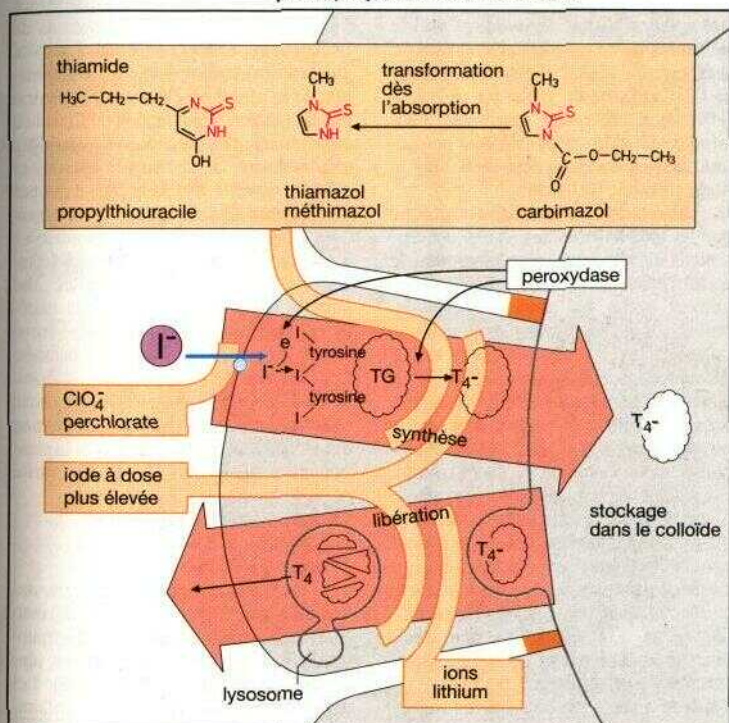
**Indications :** mise au repos préopératoire avant une ablation de la thyroïde avec une solution de lugol (5 % d'iode et 10 % d'iodure de potassium, 50-100 mg d'iode/j pour un maximum de 10 jours). Dans les crises thyrotoxiques, on utilisera l'iode avec les thiamides et un B-bloquant. Effets secondaires : allergie. Contre-indication : thyroétoxicose induite par l'iode.

Les **ions lithium** inhibent la libération de l'hormone. Les sels de lithium peuvent être utilisés à la place de l'iode en cas de thyroétoxicose induite par l'iode pour obtenir une suppression rapide de la fonction thyroïdienne. L'utilisation des sels de lithium dans les psychoses maniaco-dépressives endogènes est décrite page 232.



A. Maladie de Basedow

B. Hyperthyroïdie due à l'iode, dans un goitre provoqué par une carence en iode



C. Anti-thyroïdiens et leurs sites d'action



## Utilisations thérapeutiques des glucocorticoïdes

**I. Traitements de substitution.** Le cortex surrénalien produit un *glucocorticoïde*, le *cortisol* (hydrocortisone) et un *minéralocorticoïde*, l'*aldostérone*. Ces deux hormones stéroïdes sont d'un intérêt vital pour l'adaptation à des situations difficiles comme par exemple une maladie ou une opération. Le stimulus pour la sécrétion de cortisol est l'ACTH hypophysaire et pour l'aldostérone principalement l'angiotensine II (p. 124). En cas de dysfonctionnement du cortex surrénalien (*insuffisance primaire de la glande surrénale*, maladie d'Addison) ce sont le cortisol et l'aldostérone qu'il faut remplacer, dans le cas d'une production insuffisante d'ACTH par l'hypophyse (*insuffisance surrénalienne secondaire*) seul le cortisol doit être remplacé. Le cortisol est actif par voie orale (30 mg/j 2/3 le matin et 1/3 l'après-midi). Dans des situations difficiles, la dose sera augmentée d'environ 5 à 10 fois. L'aldostérone, peu active par voie orale, sera remplacée par le fludrocortisone (0,1 mg/j).

**II. Traitement pharmacodynamique par les glucocorticoïdes (A).** A concentrations élevées, supraphysiologiques, le cortisol et les autres glucocorticoïdes suppriment toutes les phases (exsudation, prolifération, cicatrisation) de la réaction inflammatoire, c'est-à-dire du mode de défense de l'organisme contre les corps étrangers ou irritants. Cette action repose sur une multitude de composantes dont la caractéristique commune est une modulation de la transcription de gènes (p. 64). C'est ainsi que sera stimulée la synthèse d'une protéine, la lipocortine (annexine), qui inhibe la phospholipase  $A_2$ , réduisant ainsi la libération d'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires et donc la formation des médiateurs lipidiques de l'inflammation, prostaglandines et leucotriènes (p. 194). Les glucocorticoïdes diminuent également la synthèse d'une série de protéines importantes pour les phénomènes inflammatoires, par ex. les interleukines (p. 296) et d'autres cytokines, la phospholipase  $A_2$  (p. 194), la cyclooxygénase 2 (p. 198).

A très fortes concentrations peuvent apparaître des effets non gonadiques.

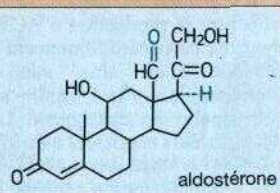
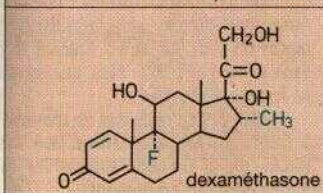
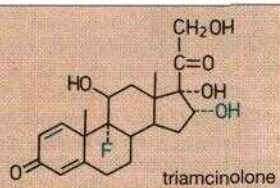
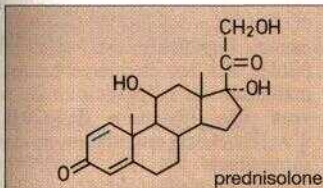
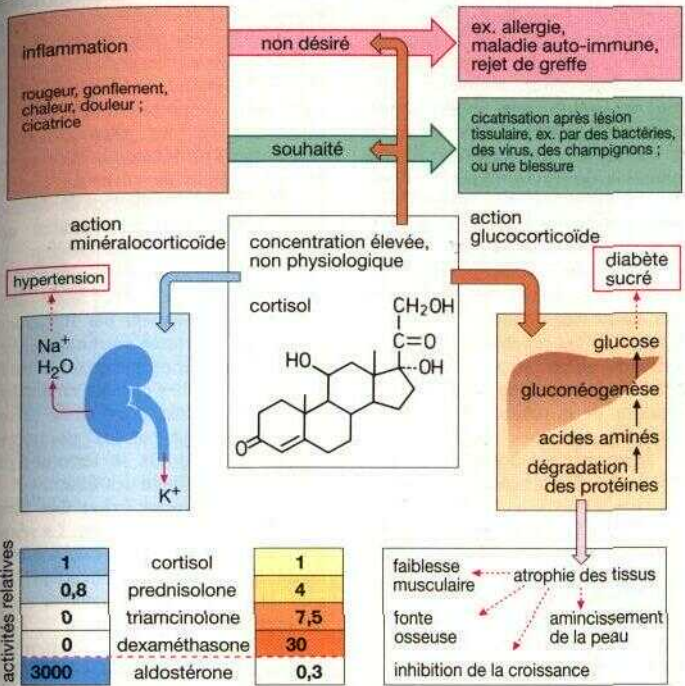
**Effet souhaité.** Les glucocorticoïdes sont remarquablement actifs comme agents *anti-allergiques immuno-suppresseurs* et *antiphlogistiques* dans les réactions inflammatoires exagérées ou chroniques telles l'allergie la polyarthrite rhumatoïde ou d'autres.

**Effets indésirables.** Lors d'une *administration brève*, les glucocorticoïdes, même à doses élevées, ne présentent pratiquement *aucun effet secondaire*.

Au cours d'une **administration à long terme**, ils entraînent des altérations qui sont proches de celles observées dans le **syndrome de Cushing** (surproduction endogène de cortisol). Conséquence des propriétés anti-inflammatoires : tendance à l'infection, altération des processus de cicatrisation. Conséquence de l'activité glucocorticoïde exagérée : a) augmentation de la néoglucogenèse et de la libération de glucose, sous l'action de l'insuline transformation du glucose en triglycérides (dépôt adipeux : visage lunaire, épaississement du tronc, « cou de buffle »), en cas d'augmentation insuffisante de la sécrétion d'insuline « diabète stéroïdien » ; b) dégradation accrue des protéines (catabolisme protéique) avec atrophie des muscles squelettiques (finesse des extrémités), ostéoporose, troubles de croissance chez l'enfant, atrophie cutanée. Conséquence de l'activité minéralocorticoïde du cortisol, faible en temps normal mais maintenant augmentée : rétention d'eau et de NaCl, augmentation de la pression artérielle, formation d'œdème ; perte de KCl avec risque d'hypokaliémie.

## Moyens d'atténuer ou d'éviter le syndrome de Cushing d'origine médicamenteuse

a) *Remplacement du cortisol par des dérivés ayant une activité minéralocorticoïde faible* (prednisolone) ou *nulle* (triamcinolone, dexaméthasone) (tableau des activités relatives, figure A p. 247). Les propriétés glucocorticoïdes, anti-inflammatoires et le blocage de la production endogène (voir p. 248) vont cependant de pair, et la partie glucocorticoïde des symptômes de Cushing ne peut être évitée.



### A. Glucocorticoïdes : effets principaux et secondaires

b) *Administration locale.* Attention aux effets secondaires locaux, par exemple une atrophie de la peau ou une colonisation des muqueuses par des candida. Pour maintenir, lors d'une inhalation, les effets systémiques aussi faibles que possible, on doit utiliser des composés avec une élimination présystémique importante : dipropionate de béclo méthasone, flunisolide, budésonide, propionate de fluticasone (p. 14).

c) *Dose aussi faible que possible.* Pour des traitements de longue durée, il faut essayer de donner la dose juste suffisante. Il faut cependant penser que la prise de glucocorticoïdes exogènes aboutit, via la boucle de contrôle, à une diminution de la production endogène de cortisol. Une dose faible peut de cette façon être « amortie », de sorte que l'effet anti-inflammatoire ne se manifeste pas.

### **Effet d'un traitement par les glucocorticoïdes sur la production de cortisol par le cortex surrénalien.**

La libération de cortisol est sous la dépendance de l'ACTH hypophysaire, tandis que la sécrétion d'ACTH est elle-même régulée par un facteur hypothalamique (CRF = CRH). Dans l'hypophyse et l'hypothalamus, il existe des récepteurs du cortisol dont l'occupation par le cortisol inhibe la sécrétion d'ACTH ou de CRF. Les centres supérieurs contrôlent si les concentrations réelles de cortisol (niveau effectif) correspondent aux concentrations souhaitées (valeur affichée). Si le niveau réel dépasse la valeur affichée, la production d'ACTH et donc celle de cortisol diminuent et inversement. C'est ainsi que la concentration de cortisol oscille autour du « point de consigne ». Les centres supérieurs réagissent à un glucocorticoïde synthétique comme au cortisol. L'administration exogène de

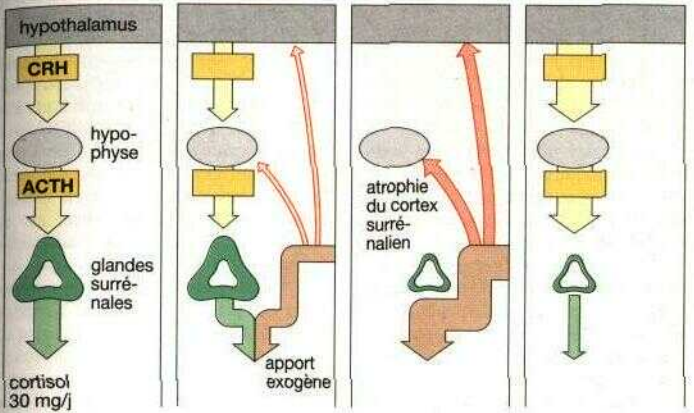
cortisol ou d'un autre glucocorticoïde impose, pour que le niveau réel reste identique au seuil affiché, une diminution de la production endogène de cortisol. La libération de CRF et d'ACTH s'effondre (« inhibition des centres supérieurs par les glucocorticoïdes exogènes ») entraînant une diminution de la sécrétion de cortisol. L'administration de doses élevées de cortisol pendant des semaines entraîne une atrophie du cortex surrénalien. La capacité de synthèse d'aldostérone persiste cependant. Lors d'un arrêt soudain du traitement par les glucocorticoïdes, le cortex surrénalien atrophié ne peut fournir une quantité suffisante de cortisol -\* carence en cortisol dangereuse. C'est pour cette raison qu'un traitement par les glucocorticoïdes doit toujours se terminer par une diminution lente des doses.

**Méthodes pour éviter une atrophie du cortex surrénalien.** La sécrétion de cortisol est élevée le matin et faible le soir (rythme circadien). Le soir, la sensibilité des centres supérieurs au cortisol est élevée.

a) *Administration circadienne* la dose journalière de glucocorticoïde sera donnée le matin. Le cortex surrénalien a déjà commencé sa propre production, la possibilité d'inhibition des centres supérieurs est relativement faible ; dès les premières heures du matin suivant se produiront de nouveau une libération de CRF et d'ACTH et une stimulation du cortex surrénalien.

b) *Traitement alterné :* une double dose quotidienne sera administrée le matin un jour sur deux. Durant le jour sans traitement, il y aura une synthèse endogène de cortisol.

Les deux conduites ne mettent pas à l'abri d'une réapparition des symptômes de la maladie durant les intervalles entre les traitements.

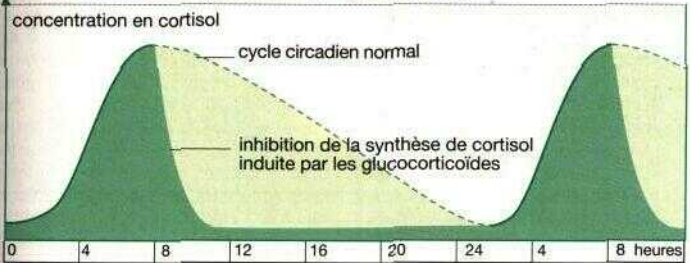


production de cortisol en conditions normales

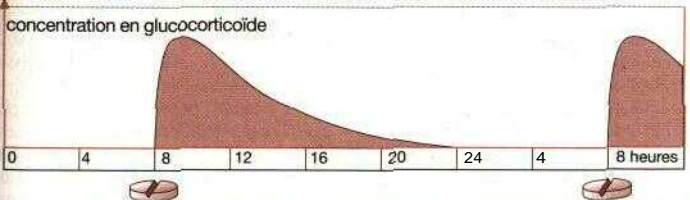
diminution de la production de cortisol par des doses de cortisol < à la production journalière

disparition de la production de cortisol pour des doses de cortisol > production journalière

carence en cortisol après un arrêt brutal de l'apport exogène



prise matinale de la dose quotidienne → inhibition de la production endogène de cortisol → élimination au cours de la journée des glucocorticoïdes exogènes → la production matinale de cortisol démarre



A. Libération de cortisol et sa modulation par les glucocorticoïdes

## Androgènes, anabolisants, antiandrogènes

Les **androgènes** sont les molécules « faisant l'homme ». L'hormone sexuelle propre à l'homme est le stéroïde **testostérone** (T) provenant des cellules de Leydig, cellules interstitielles des testicules. La sécrétion de T est stimulée par la LH hypophysaire (hormone lutéinisante) dont la libération est elle-même activée par la sécrétion pulsatile de la GnRH hypothalamique (gonadoreline, p. 240). La T inhibe en un rétrocontrôle négatif les hormones hypothalamo-hypophysaires. Dans quelques tissus, par ex. la prostate, la T sera réduite en dihydrotestostérone qui se lie avec une affinité plus élevée aux récepteurs des androgènes. La dégradation se produit rapidement dans le foie (t 1/2 plasmatique environ 15 min) pour donner entre autres l'androsterone, éliminée par le rein sous forme de produits conjugués (17 céto-stéroïdes). En raison du métabolisme hépatique très rapide, T ne convient pas pour une prise orale ; elle serait certes absorbée mais aussi éliminée presque complètement de façon présystémique.

**Dérivés de la testostérone à usage thérapeutique.** Les *esters pour dépôt i.m.* sont le *propionate* et *Vheptanoate (éнанtate)* de testostérone. Ces esters sont injectés par voie intramusculaire en solution dans l'huile. Après diffusion, les estérases libèrent rapidement la forme acide — T. En même temps que le caractère lipophile, la tendance de l'ester à persister au niveau du dépôt s'accroît ; la durée d'action augmente. L'*undécanoate de T* peut être utilisé par *voie orale*. En raison de la nature d'acide gras de l'acide undécanoïque, l'ester se retrouve dans la lymphe après l'absorption et de là dans la circulation en passant par le canal thoracique et en évitant le foie. La *17-α-méthyltestostérone* est active par voie orale grâce à une stabilité métabolique accrue. En raison de la toxicité hépatique des androgènes alkylés en 17 (cholestase, tumeur) leur administration doit cependant être évitée.

La *mestérolone*, active par voie orale, est la 1-α-méthylidihydrotestostérone.

**Indication :** substitution en cas d'insuffisance de la production endogène de T : esters de T en injection dépôt.

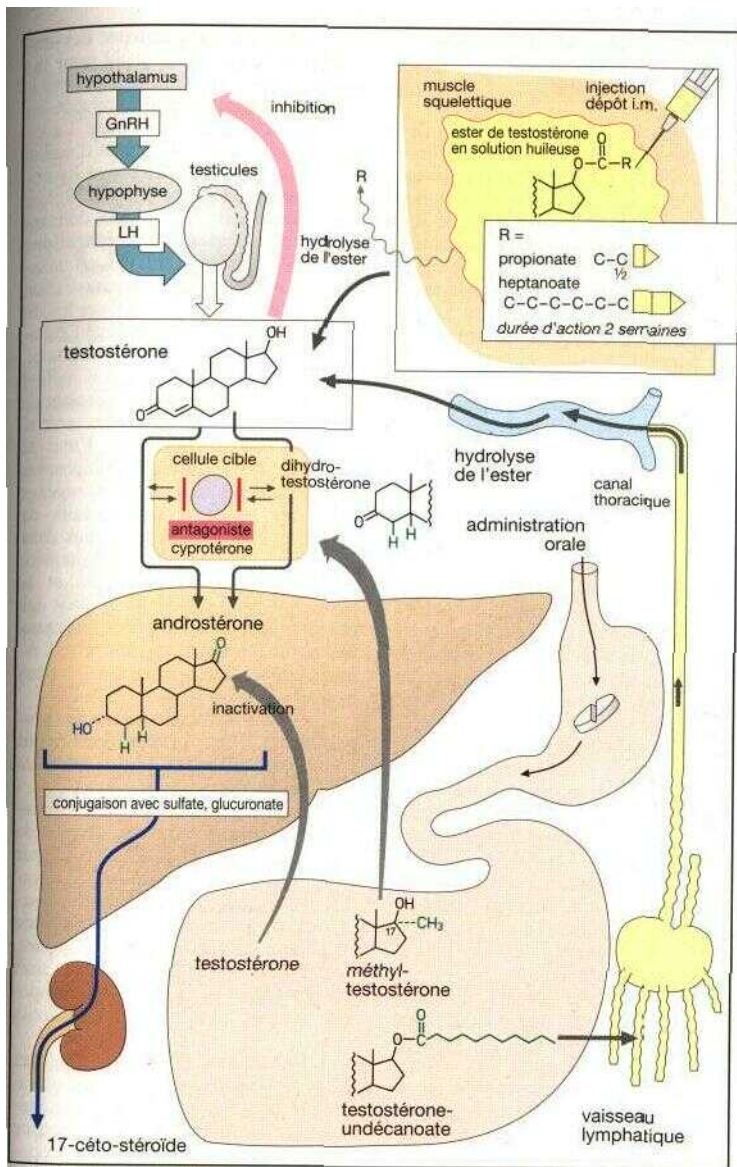
**Pour stimuler la spermatogenèse** lors d'une carence en gonadotrophine (LH, FSH), on utilise des injections avec HMG et HCG. HMG, *gonadotrophine de femme ménopausée*, provient de l'urine de femmes après l'entrée en ménopause qui est riche en FSH. L'HCG, la *gonadotrophine chorionique humaine*, est extraite de l'urine de femmes enceintes et agit comme la LH.

**Anabolisants.** Ce sont des dérivés de la testostérone (ex. clostebol, méténolone, nandrolone, stanozolol) qui sont utilisés chez des malades gravement atteints en raison de leurs effets bénéfiques sur la synthèse protéique (possibilité d'usage abusif chez les sportifs). Ils agissent via la stimulation des récepteurs des androgènes et possèdent donc également des effets androgéniques (ex. virilisation de l'aspect chez la femme).

**L'antiandrogène cyprotérone** est un antagoniste compétitif de la T. Il agit en plus comme un progestatif, dans la mesure où il diminue la sécrétion de gonadotrophines (p. 254). **Indication :** chez l'homme, calme la libido en cas de sexualité exacerbée, carcinome de la prostate. Chez la femme : traitement de manifestations virilisantes, avec le cas échéant utilisation de l'effet contraceptif important.

Le *flutamide* est un antagoniste du récepteur des androgènes à la structure différente et qui ne présente aucune activité contraceptive.

Le **finastéride** inhibe la 5 α réductase qui catalyse la formation de la dihydrotestostérone (DHT) à partir de la T. La stimulation androgénique sera donc réduite dans les tissus où la DHT est la forme active (ex. la prostate). Les tissus et les fonctions contrôlées par la T ne seront pas ou à peine affectés, par ex. les muscles squelettiques, le rétrocontrôle négatif de la sécrétion de gonadotrophines et la libido. Le finastéride pourra être utilisé dans un cas d'*hyperplasie bénigne*, pour réduire la taille de la glande et faciliter la miction.



A. Testostérone et dérivés



Maturation des ovules et ovulation, formation des œstrogènes et des progestogènes

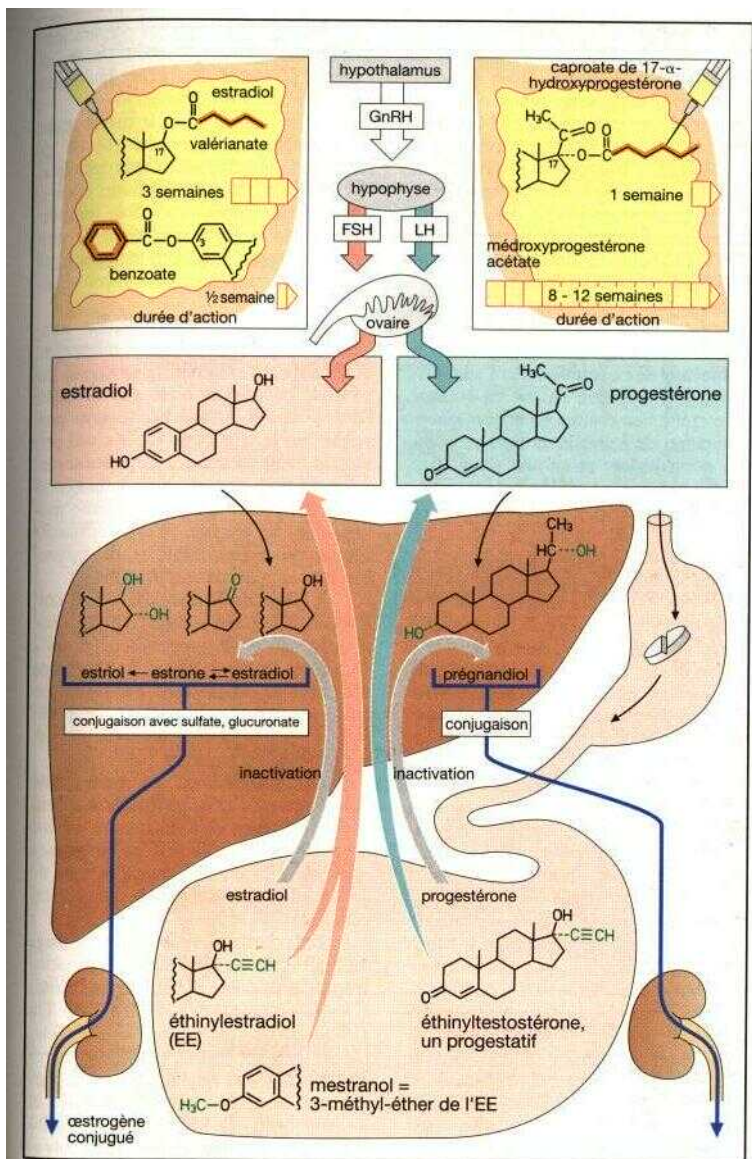
La maturation et la ponte des ovules ainsi que la formation associée des hormones sexuelles féminines se produisent sous l'effet des gonadotrophines hypophysaires FSH (hormone follicule-stimulante) et LH (hormone lutémisante). Dans la première moitié du cycle, la FSH induit la maturation de l'ovocyte en follicule tertiaire qui commence à synthétiser de l'estradiol. L'estradiol favorise la prolifération de la muqueuse de l'endomètre et augmente la perméabilité du mucus cervical aux spermatozoïdes. La libération de FSH sera inhibée par un mécanisme de rétrocontrôle négatif lorsque le niveau d'estradiol dans le sang se rapproche d'un seuil établi dans les centres supérieurs. Compte tenu du parallélisme entre la maturation de l'ovocyte et la libération d'estradiol, l'hypothalamus et l'hypophyse peuvent « suivre » le développement du phénomène de maturation par la détermination du niveau d'estradiol. Après l'ovulation, le follicule tertiaire donne naissance au corps jaune (corpus luteum) qui libère de la progestérone sous l'action de la LH. La progestérone provoque la phase de sécrétion de l'endomètre et diminue la possibilité de pénétrer à travers le mucus cervical. Les follicules restant dans l'ovaire continuent à produire des œstrogènes sous l'action de la FSH. Après deux semaines, la synthèse de progestérone et d'œstrogènes s'effondre ce qui a pour conséquence l'évacuation de la muqueuse sécrétoire de l'endomètre (menstruation).

Les hormones naturelles ne conviennent pas pour une administration orale car le foie provoque une élimination présystémique après leur absorption. L'estradiol sera transformé en estrone et estriol, tous les trois peuvent être éliminés par le rein après une conjugaison les rendant plus polaires. Dans le cas de la progestérone, le métabolite principal est le pregnandiol, qui est lui aussi éliminé par les reins après conjugaison.

**Forme médicamenteuse des œstrogènes. Préparations dépôt pour injection i.m.** Ce sont des esters de l'estradiol sur les groupements hydroxyle en 3 ou 17, en solution dans l'huile. La vitesse de libération ou la durée d'action varient en fonction du caractère hydrophobe des chaînes d'acides p. 250. Les esters libérés seront hydrolysés, donnant naissance à l'estradiol. **Préparations orales :** l'*éthinyloestradiol* (EE) est métaboliquement stable, après administration orale il traverse le foie et agit sur les récepteurs des œstrogènes comme l'estradiol. Le *mestranol* lui-même est inactif après hydrolyse du groupement méthyl porté par l'oxygène en C<sub>3</sub> on obtient de nouveau l'EE comme forme active. Dans les contraceptifs oraux, l'une de ces molécules constitue la composante œstrogénique (p. 254). Les *œstrogènes conjugués* (sulfates) sont extraits de l'urine de jument et sont présents dans les formes utilisées pour le traitement des troubles de la ménopause et la prévention de l'ostéoporose. Dans les **préparations pour l'application transdermique**, on utilise un emplâtre, l'estradiol passe dans l'organisme à travers la peau.

**Formes médicamenteuses des progestogènes.** Les **préparations-dépôt pour l'application i.m.** sont le *caproate de 17- $\alpha$ -hydroxyprogestérone* et l'*acétate de médroxyprogestérone*. Les **préparations orales** sont des dérivés de l'éthinyltestostérone ou éthistérone (par ex. noréthistérone, lynestrénol, désogestrel, gestodène) ou de l'acétate de 17- $\alpha$ -hydroxyprogestérone (par ex. l'acétate de chlornadnone ou de cyprotérone). Les substances citées ci-dessus sont principalement utilisées comme composant progestatif dans les contraceptifs oraux.

**Indications.** Pour les œstrogènes et les progestogènes ce sont : la contraception hormonale (p. 254), les traitements de substitution en cas de carence hormonale (prévention de l'ostéoporose), le saignement et les troubles du cycle. Pour les effets secondaires, voir p.254.



A. Estradiol, progesterone et dérivés

## Contraceptifs oraux - Pilule

**Inhibiteurs d'ovulation.** Il est possible d'inhiber la maturation des ovocytes et l'ovulation en mettant à profit le rétrocontrôle négatif de la libération des gonadotrophines. **L'apport d'œstrogènes exogènes** (éthinyloestradiol ou mestranol) durant la première moitié du cycle entraîne une **diminution de la production de FSH** (obtenue également en présence de progestogènes). En raison de la diminution de l'effet stimulant de FSH sur le follicule tertiaire, on aboutit à la perturbation de la maturation d'ovocytes et donc à un **blocage de l'ovulation**. Par l'administration d'œstrogènes, on fait en quelque sorte croire aux centres supérieurs que la maturation du follicule tertiaire se poursuit normalement et qu'une stimulation supplémentaire de la FSH n'est pas nécessaire. En cas d'apport d'œstrogènes seuls dans la première moitié du cycle, les changements de la muqueuse utérine et du mucus cervical ainsi que les autres effets dans l'organisme vont se dérouler normalement. Avec l'apport supplémentaire d'un progestatif (p. 252) dans la deuxième moitié du cycle, la phase sécrétoire de l'endomètre ainsi que les autres effets pourront être déclenchés normalement. Après l'arrêt de la prise hormonale, les menstruations apparaîtront.

Le cours physiologique de la libération d'œstrogène et de progestérone sera reproduit par les **préparations dites biphasiques (séquentielles)** voir (A). Dans les **préparations simultanées (phase unique)**, les œstrogènes et la progestérone sont combinés pendant toute la durée de la période d'administration. L'administration précoce de progestérone contribue à une inhibition des centres supérieurs, empêche au niveau de l'endomètre une prolifération normale et la préparation à la nidation et diminue la perméabilité du mucus cervical aux spermatozoïdes. Ces deux derniers effets contribuent également à l'effet anti-conceptionnel. Selon l'échelonnement de la dose de progestérone, on peut différencier (A) : les préparations à un, deux ou

trois degrés. Dans le cas des préparations simultanées (pilule placebo), l'arrêt de l'apport hormonal déclenche également un saignement « de privation ».

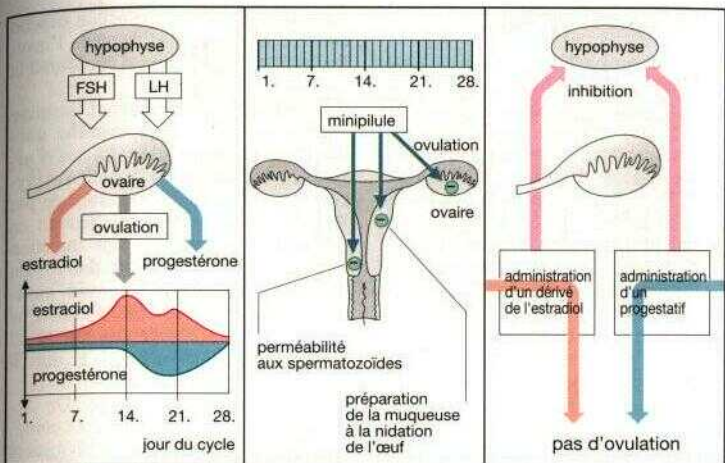
**Effets indésirables :** le risque accru de thrombose et d'embolie est lié en particulier au composant œstrogénique. Hypertension, rétention de fluide, cholestase, tumeurs bénignes du foie, nausée, douleurs de la poitrine peuvent se produire. Le risque de tumeur maligne n'est globalement pas augmenté de façon significative.

**Minipilule.** L'administration ininterrompue d'un progestogène faiblement dosé peut aussi empêcher la grossesse. En général, l'ovulation n'est pas bloquée, l'action repose sur les changements provoqués par le progestatif sur le canal cervical et l'endomètre. Ces formules seront rarement utilisées en raison de la nécessité d'une prise régulière au même moment de la journée, d'une efficacité contraceptive plus faible et de saignements plus fréquemment irréguliers.

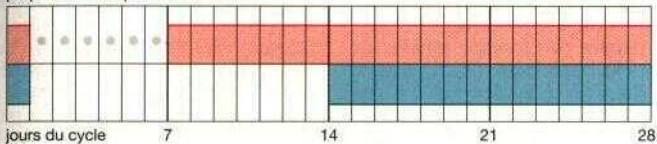
« **Pilule du lendemain** ». Elle correspond à l'administration à forte dose d'œstrogène et de progestérone jusqu'à 48 h après le coït. L'action de l'hormone déclenche un saignement menstruel qui rend peu probable la nidation de l'œuf fécondé dans l'utérus (en temps normal, 7 jours après fécondation, p. 74).

La **mifépristone**, un **antagoniste des récepteurs de la progestérone**, empêche l'entretien de la muqueuse utérine au début de la grossesse. Cette substance peut être utilisée pour une interruption de grossesse en association avec des prostaglandines.

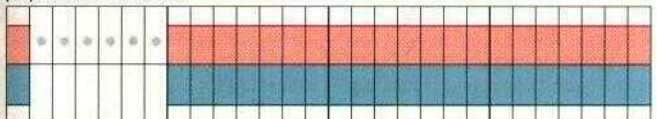
**Inducteurs d'ovulation.** Une **augmentation de la sécrétion des gonadotrophines** peut être induite par une **administration pulsatile de GnRH** (p. 240). Un **antagoniste des œstrogènes, le clomifène**, bloque dans les centres supérieurs les récepteurs qui sont impliqués dans le phénomène de rétrocontrôle négatif et « désinhibent » la libération de gonadotrophines. Un **apport de gonadotrophines** s'effectue par l'administration de HMG et HCG (p. 250).



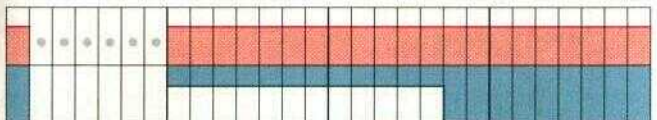
préparations séquentielles



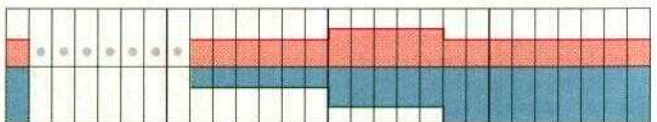
préparations simultanées



préparations à un degré



préparations à deux degrés



préparations à trois degrés

## A. Contraceptifs oraux

## Traitement par l'insuline

L'insuline est produite par les cellules (i des îlots de Langerhans dans le pancréas. C'est une protéine (poids moléculaire 5 800) qui est formée de deux chaînes peptidiques reliées entre elles par deux ponts disulfure : la chaîne A avec 21 acides aminés et la chaîne B avec 30 acides aminés. L'insuline est l'hormone diminuant le sucre dans le sang. Lors d'un apport d'hydrates de carbone par la nourriture, elle sera sécrétée et empêchera une élévation plus importante de la concentration de glucose dans le sang en stimulant la capture et l'utilisation du glucose par le foie, les cellules musculaires et le tissu adipeux.

Sur le plan thérapeutique, l'insuline sera utilisée en **traitement de substitution** en cas de sécrétion insuffisante par le pancréas et également dans le diabète sucré (**diabète mellitus**).

**Origine de l'insuline utilisée sur le plan thérapeutique (A).** L'insuline peut être extraite du pancréas des animaux de boucherie. *L'insuline de porc* se distingue de l'hormone humaine par un seul acide aminé sur la chaîne B, *l'insuline de bœuf* par deux acides aminés sur la chaîne A et 1 sur la chaîne B. Grâce à ces faibles différences, les insulines animales ont la même activité biologique que l'hormone humaine. L'antigénicité est dans le cas de l'insuline de porc à peine plus élevée et pour l'insuline de bœuf un peu plus forte que celle de l'insuline humaine.

*L'insuline humaine* peut être obtenue de deux façons : par hémisynthèse, en remplaçant dans l'insuline de porc l'alanine (en position 30 de la chaîne B) par une thréonine ; par génie génétique : les bactéries *Eschenchia coli* peuvent être amenées à produire de l'insuline humaine après introduction dans leur génome de l'ADN correspondant.

**Formes d'administration (B).** Étant un peptide, l'insuline ne convient pas pour une forme orale (dégradation par les protéases dans l'estomac et l'intestin) et doit être administrée de façon parentérale. Le plus souvent, les préparations d'insuline sont injectées par voie

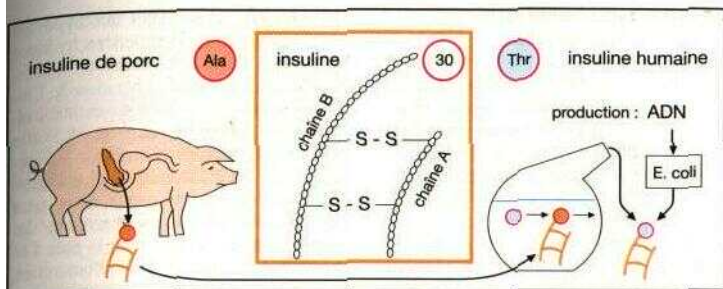
sous-cutanée. La durée d'action dépend alors de la vitesse avec laquelle l'insuline peut diffuser du site d'injection à la circulation sanguine.

**Solution d'insuline.** L'insuline en solution est baptisée **insuline normale** ou **insuline rapide**. En cas d'urgence, par exemple un coma hyperglycémique, elle peut être administrée par voie intraveineuse (essentiellement en perfusion, car l'action d'une injection intraveineuse est de courte durée). En cas d'administration par voie sous-cutanée, la plus courante, l'action se fait sentir en 15-20 minutes, atteint un maximum après environ 3 h et dure à peu près 6 h.

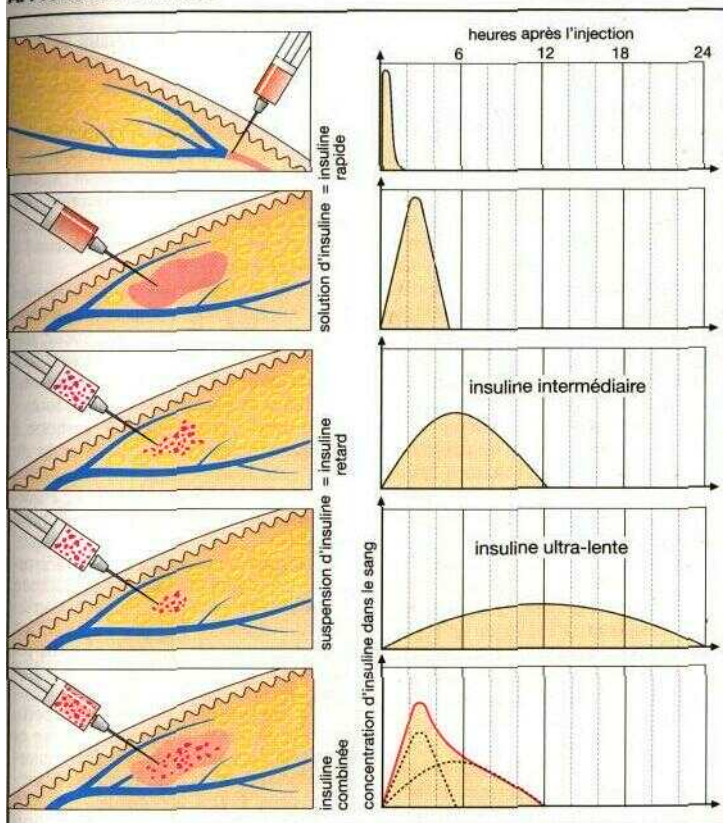
**Suspensions d'insuline.** On injecte une suspension de particules contenant de l'insuline, qui ne se dissolvent que lentement dans le tissu sous-cutané et libèrent l'insuline (**insuline-retard**). Les particules peuvent être constituées de complexes apolaires et peu solubles dans l'eau entre l'insuline chargée négativement et un partenaire comportant des charges positives par exemple la protamine, une protéine polycationique ou bien l'aminouquinuride. En présence d'ions zinc, l'insuline forme des cristaux ; la taille des cristaux conditionne la vitesse de dissolution. Les *insulines intermédiaires* agissent pendant une durée moyenne, les *insulines ultra-lentes* jusqu'à 24 h et plus.

**Insulines combinées.** Elles contiennent de l'insuline ordinaire et des suspensions d'insuline, le pic plasmatique est la somme des courbes propres aux deux composants.

**Effets indésirables.** Une *hypoglycémie* peut être la conséquence d'un surdosage absolu ou relatif (p. 258). Les *réactions allergiques* sont rares : localisées (au site d'injection rougeur ou également atrophie du tissu adipeux : *lipodystrophie*) ou généralisées (anaphylaxie, exanthème). Une résistance à l'insuline peut provenir de la liaison à l'insuline d'anticorps responsables de son inactivation. Il peut se produire au site d'injection une *hypertrophie* du tissu cutané qui peut être évitée en changeant la place de l'injection.



### A. Production d'insuline



### B. Insuline : formes d'administration et cinétiques plasmatiques



## Traitement du diabète sucré avec carence en insuline

La « maladie sucrée » survenant chez l'enfant ou le jeune adulte (diabète juvénile ou de type I) est la conséquence d'un déclin des cellules (3 du pancréas produisant l'insuline. L'insuline doit être substituée (dose journalière, environ 40 unités correspondant à 1,6 mg).

**Buts du traitement :** 1. Empêcher le coma hyperglycémique (diabétique) qui constitue un danger potentiellement mortel. 2. Empêcher les altérations pathologiques dues au diabète (lésions vasculaires avec oblitération, infarctus du myocarde, insuffisance rénale) ; il convient pour cela d'éviter également les augmentations pathologiques de courte durée de la concentration de glucose dans le sang (pics de sucre) par une bonne « équilibration » du malade. 3. Éviter un surdosage d'insuline avec le danger grave d'une chute de sucre (choc hypoglycémique : altérations du SNC liées à une carence en glucose).

**Principes thérapeutiques.** Chez les bien portants, la quantité d'insuline libérée est ajustée « automatiquement » à l'apport en hydrates de carbone ou à la concentration de glucose dans le sang. Le stimulus essentiel de la sécrétion est une augmentation de la concentration de glucose dans le sang. La prise de nourriture et l'activité physique (déversement accru de glucose dans les muscles, diminution du besoin en insuline) vont de pair avec des changements correspondants de la sécrétion d'insuline (A), colonne de gauche.

Chez le diabétique, l'insuline pourrait en principe être administrée comme elle est libérée chez l'individu en bonne santé : au moment des principaux repas, de l'insuline ordinaire en injection sous-cutanée, le soir, administration d'insuline retard pour éviter un manque durant la nuit, avec ajustement des doses aux changements des besoins. Une telle pratique exige des malades bien formés, prêts à collaborer et capables de s'y conformer. Assez fréquemment, il sera nécessaire d'appliquer un protocole fixe. Par exemple, une injection d'insuline combinée matin et soir en dose pratiquement

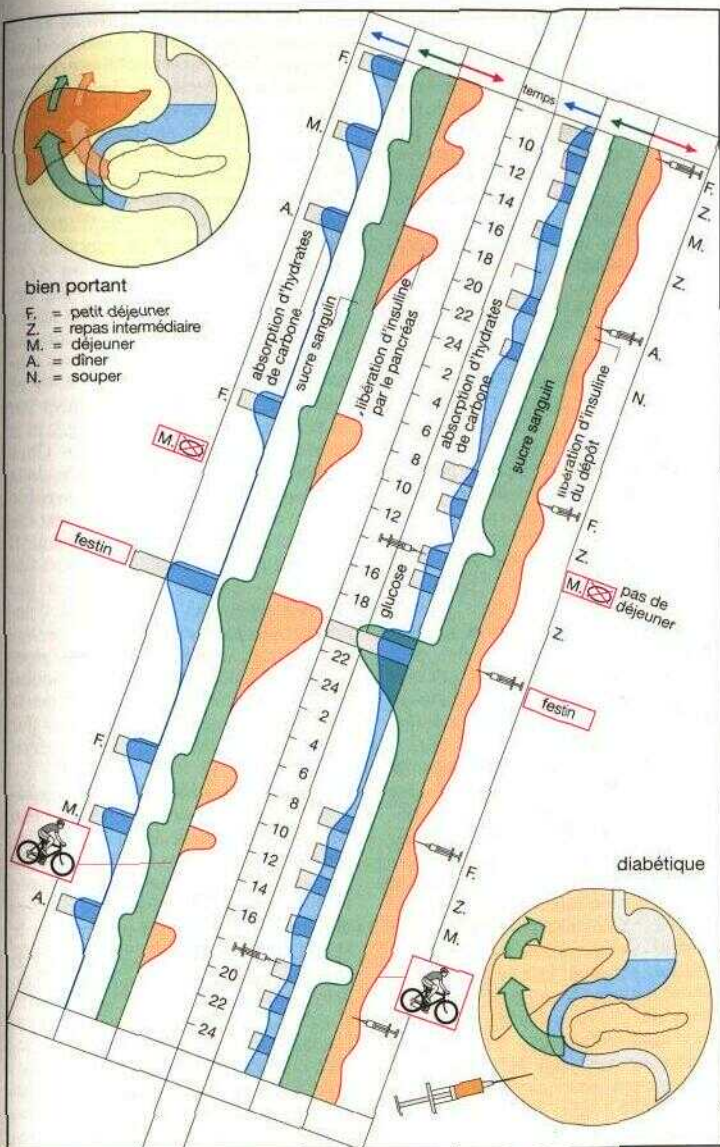
constante (A). Pour éviter une hypo- ou une hyperglycémie, l'apport en hydrates de carbone de la nourriture doit correspondre à la période de libération de l'insuline à partir du dépôt sous-cutané : régime ! La nourriture (environ 50 % des calories sous forme d'hydrates de carbone, 30 % en graisse, 20 % en protéine) doit être répartie en petits repas pour atteindre une répartition constante des apports : en-cas, souper pour la nuit. Les sucres rapidement absorbés (sucreries, gâteaux) doivent être évités (pics sanguins) et remplacés par des hydrates de carbone à digestion lente.

*L'acarbose* (un inhibiteur de l' $\alpha$ -glucosidase) inhibe dans l'intestin la libération de glucose à partir de disaccharides.

Chaque modification des habitudes alimentaires ou du mode de vie peut perturber l'organisation du traitement : sauter **un** repas conduit à l'hypoglycémie, un apport accru d'hydrocarbures à l'hyperglycémie, un effort physique inhabituel à l'hypoglycémie.

Une **hypoglycémie** est caractérisée par des symptômes annonciateurs : tachycardie, agitation, tremblements, sueur, pâleur. Certains de ces symptômes sont liés à la libération d'adrénaline, une hormone mobilisant le glucose. Moyen de lutte : apport de glucose, hydrates de carbone à absorption rapide, ou en cas de perte de conscience 10-20 g de glucose i.v. ; dans certains cas, injection de glucagon, l'hormone pancréatique augmentant le glucose sanguin.

Malgré un bon équilibre du traitement, l'administration sous-cutanée d'insuline ne peut pas imiter complètement la situation physiologique. Chez le bien portant, le glucose absorbé et l'insuline libérée par le pancréas atteignent le foie ensemble et en concentration élevée, ceci permet une réelle élimination présystémique du glucose et de l'insuline. Chez le diabétique, l'insuline injectée en s.c. se distribue également dans tout l'organisme. Le foie n'est pas perfusé par une concentration élevée d'insuline et il y aura moins de glucose retiré du sang de la veine porte. Une quantité de glucose plus importante parvient à l'organisme.



A. Régulation du niveau de sucre dans le sang chez un sujet diabétique et un sujet sain

## Traitement du diabète de l'adulte

Lorsque chez un adulte en excédent de poids, s'installe une situation métabolique de type diabétique (diabète de type II, diabète de l'adulte), il existe la plupart du temps une carence relative en insuline : un besoin accru en insuline est associé à une diminution de la sécrétion. **L'origine du besoin accru en insuline** est une **diminution des récepteurs de l'insuline** par ex. dans le tissu adipeux. La conséquence en est une diminution de la sensibilité à l'insuline des cellules (A). Chez un obèse, la liaison maximale de l'insuline (plateau de la courbe) est diminuée de façon correspondante à la réduction du nombre de récepteurs. Pour de faibles concentrations d'insuline, il y aura également une liaison plus faible que chez les individus de poids normal. Pour obtenir un effet métabolique donné (par exemple la transformation des hydrates de carbone contenus dans une part de tarte), il faut qu'un nombre donné de récepteurs soient occupés, et qu'une liaison donnée d'insuline soit atteinte. A partir des courbes de liaison, on peut constater que ces conditions peuvent aussi être réunies dans le cas d'une diminution des récepteurs, mais pour une concentration d'insuline plus élevée.

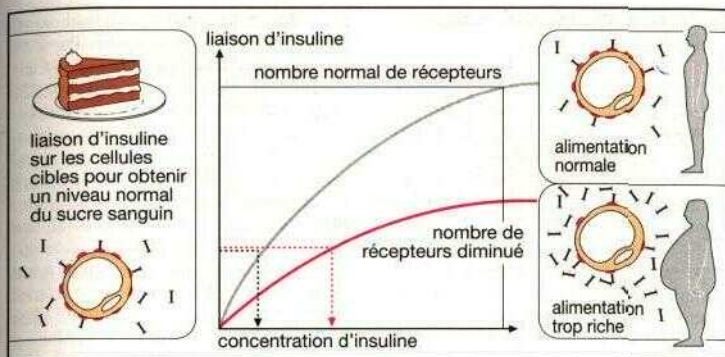
**Développement d'un diabète de type II (B).** En comparaison avec un individu de poids normal, l'obèse a besoin en permanence d'une libération d'insuline plus élevée (courbe orange) pour empêcher lors d'une surcharge en glucose, une élévation trop importante du glucose sanguin (courbe verte). **Si la capacité du pancréas à libérer de l'insuline s'épuise**, cela se remarquera d'abord par une élévation de la concentration de glucose (diabète latent) en cas de surcharge. Ensuite, il ne sera plus possible de maintenir la valeur de la concentration plasmatique de sucre, à jeun (diabète avéré).

**Traitement.** Un régime pour atteindre un poids normal s'accompagne d'une augmentation de la densité de récepteurs et de la sensibilité à l'insuline. Maintenant, la quantité d'insuline qui

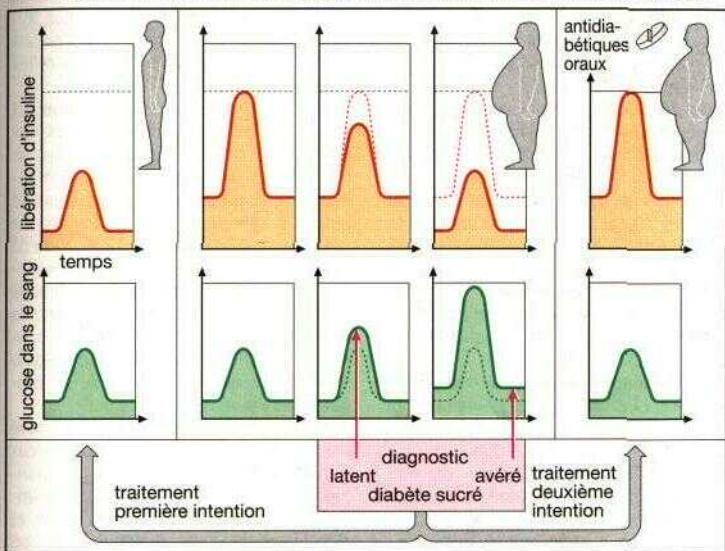
peut être libérée est de nouveau suffisante pour une situation métabolique normale. **Le traitement de premier choix est la réduction de poids et non la prise de médicaments !**

Si le diabète ne disparaît pas, il faut en premier lieu penser à une substitution par l'insuline (p. 258). Les **anti-diabétiques oraux de type sulfonylurée** stimulent la libération d'insuline à partir des cellules  $\beta$  du pancréas. Ils inhibent les *canaux potassiques ATP-dépendants* et favorisent ainsi une dépolarisation de la membrane. En temps normal les canaux sont fermés, lorsque la concentration intracellulaire en glucose et donc en ATP augmente. A ce groupe de composés appartiennent par ex. le tolbutamide (500-2000 mg/j) et la glibenclamide (1,75-10,5 mg/j). Chez quelques patients, l'augmentation de la sécrétion d'insuline n'est pas possible dès le début, chez d'autres s'installe plus tard une résistance au traitement. Il est nécessaire d'adapter l'apport de nourriture (régime) au traitement par les antidiabétiques oraux. L'effet secondaire le plus important est une hypoglycémie. Il peut y avoir renforcement de l'action due à une interaction médicamenteuse : déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques par ex. par les sulfamides ou l'acide acétylsalicylique.

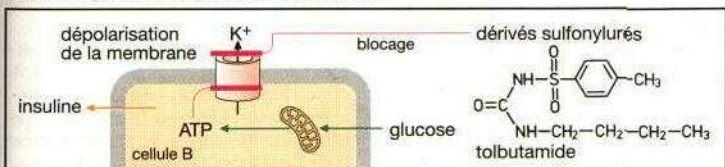
La **metformine**, un **dérivé biguanide**, permet de normaliser un niveau de glucose trop élevé, en présence d'insuline. La metformine ne stimule pas la libération d'insuline, mais augmente l'utilisation du glucose périphérique et diminue la libération du glucose par le foie. Le danger d'hypoglycémie n'est souvent pas accru. Les effets secondaires assez fréquents sont une perte d'appétit, des diarrhées et des nausées. -Un effet secondaire rare mais dangereux est une surproduction d'acide lactique (lactacidose). La metformine peut être utilisée seule ou en association avec les sulfonylurées. Elle est contre-indiquée en particulier chez les personnes ayant une insuffisance rénale et ne doit donc pas être utilisée chez les patients âgés.



### A. Concentration et liaison de l'insuline chez des individus normaux ou obèses



### B. Développement d'un diabète de l'adulte



### C. Action des antidiabétiques oraux

## Substances utilisées pour maintenir l'homéostasie du calcium

Au repos, la concentration intracellulaire d'ions calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) est maintenue à  $0,1 \mu\text{M}$  (mécanismes impliqués, p. 128). Lors d'une stimulation, une élévation jusqu'à  $10 \text{ U.M}$  provoque la contraction des cellules musculaires (couplage électromécanique) ou, dans les cellules glandulaires, la vidange des vésicules (couplage électrosécrétoire). Le contenu cellulaire de calcium est en équilibre avec la concentration extracellulaire de calcium (environ  $1\,000 \mu\text{M}$ ) ; de même que la fraction de calcium liée aux protéines dans le sang. Le calcium peut cristalliser en présence de phosphate, sous forme d'hydroxyapatite, constituant minéral des os. Les ostéoclastes sont des cellules « gloutonnes » qui libèrent du calcium à partir de la dégradation des os. Des changements très faibles de la concentration extracellulaire de calcium peuvent modifier les fonctions de l'organisme, c'est ainsi que l'excitabilité des muscles squelettiques augmente de façon importante avec une diminution du  $\text{Ca}^{2+}$  (par exemple lors d'une tétanie résultant d'une hyperventilation). Trois hormones ont pour fonction dans l'organisme de maintenir constante la concentration extracellulaire de  $\text{Ca}^{2+}$ .

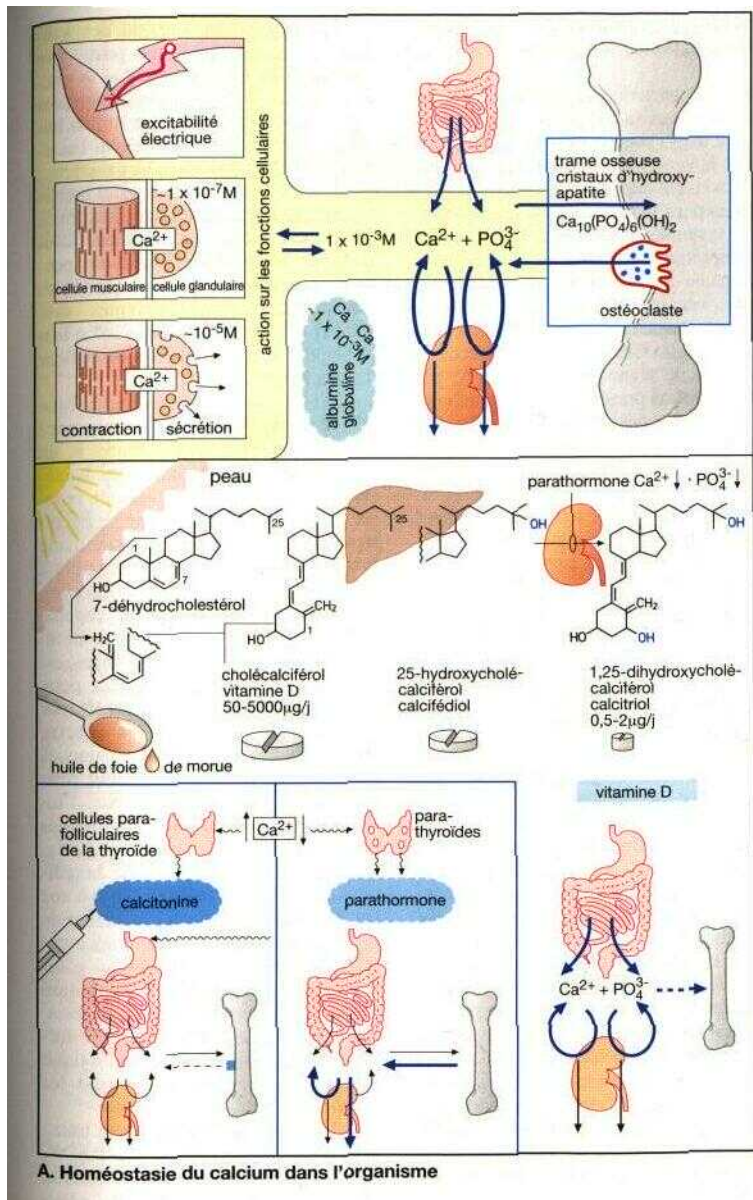
**Hormone dérivée de la vitamine D.** Elle provient de la *vitamine D* (*cholécalférol*). La vitamine D peut également être formée dans l'organisme : à partir du 7-déhydrocholestérol, dans la peau, sous l'action de la lumière ultraviolette. En cas d'ensoleillement insuffisant, l'apport dans la nourriture est suffisant ; l'huile de foie de morue est riche en vitamine D. *L'hormone dérivée de la vitamine D*, métaboliquement active, se forme par deux hydroxylations : dans le foie en position 25 ( $\rightarrow$  calcifédiol), puis dans le rein en position 1 ( $\rightarrow$  calcitriol, hormone-vitamine D). L'hydroxylation en 1 dépend de l'état de l'homéostasie du calcium et sera stimulée par la parathormone ainsi que par la chute des concentrations de phosphate et de  $\text{Ca}^{2+}$  dans le sang. L'hormone-vitamine D [ $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ] stimule l'absorption de  $\text{Ca}^{2+}$  et

de phosphate au niveau de l'intestin ainsi que leur réabsorption par le rein. Par suite de l'élévation des concentrations de  $\text{Ca}^{2+}$  et de phosphate, la tendance à la cristallisation dans l'os sous forme d'hydroxyapatite augmente. En cas de carence en vitamine D, la minéralisation osseuse est insuffisante (rachitisme, ostéomalacie), **L'utilisation thérapeutique** est un traitement de *substitution*. En général, on donne de la vitamine D, on peut aussi utiliser le calcifédiol chez des sujets ayant des troubles hépatiques ou le calcitriol chez les malades du rein. L'activité ainsi que la rapidité d'apparition de l'action ou de sa disparition augmentent dans l'ordre vit. D, 25-OH-vit. D,  $1,25(\text{OH})_2$ -vit. D. En cas de **surdosage**, se produit une hypercalcémie avec dépôt de sels de  $\text{Ca}$  dans les tissus (principalement les reins et les vaisseaux) : calcinose.

Le polypeptide **parathormone** est sécrété par les glandes parathyroïdes lors d'une baisse de la concentration sanguine de  $\text{Ca}^{2+}$ . Elle *active les ostéoclastes* et favorise la dégradation osseuse ; Dans le rein, elle stimule la réabsorption du  $\text{Ca}$  mais augmente en revanche l'excrétion de phosphate. La diminution de la concentration de phosphate dans le sang diminue la tendance du  $\text{Ca}^{2+}$  à être incorporé dans la trame osseuse. En cas de *carence en parathormone*, on utilisera en remplacement la **vitamine D**, qui au contraire de la parathormone est active par voie orale.

Le polypeptide **calcitonine** est libéré par les cellules C de la thyroïde en cas d'hypercalcémie. Il diminue le  $\text{Ca}^{2+}$  en *inhibant l'activité des ostéoclastes*. On l'utilise en outre en cas d'hypercalcémie et d'ostéoporose. De façon remarquable, on observe qu'une injection de calcitonine peut avoir un *effet analgésique* persistant en cas de douleurs osseuses sévères.

Une **hypercalcémie** peut être soignée par : 1. une solution de  $\text{NaCl}$  à 0,9 % et le cas échéant du furosémide - \*  $\hat{e}$  xcrétion rénale de  $\text{Ca}^{2+}$ , 2. par la calcitonine qui inhibe les ostéoclastes, la plicamycine ou le clodronate (un diphosphonate)  $\rightarrow$   $\downarrow$  mobilisation osseuse du calcium, 3. ~~par~~ <sup>un</sup> complexant du calcium, EDTA sodique <sup>ou</sup> citrate sodique, ainsi que, le cas échéant, 4. par les glucocorticoïdes.



A. Homéostasie du calcium dans l'organisme



## Médicaments contre les infections bactériennes

Si les bactéries traversent les barrières cutanées ou muqueuses et pénètrent dans l'organisme, on obtient alors une *infection* bactérienne. L'organisme est souvent capable d'éliminer les bactéries par l'intermédiaire d'une réaction du système immunitaire, sans que des symptômes de maladie se manifestent. Lorsque les bactéries se multiplient plus vite que les défenses de l'organisme ne peuvent les détruire, se déclenche une *maladie infectieuse* accompagnée de signes inflammatoires, par ex. infection purulente d'une écorchure, ou infection des voies urinaires. Pour le traitement de ces infections, il faut des substances qui affectent les bactéries et empêchent donc leur multiplication ultérieure mais qui cependant ne touchent pas les cellules de l'organisme (1).

En termes de nomenclature, les **antibiotiques** sont produits par des micro-organismes (bactéries, champignons) et sont dirigés « contre la vie » des bactéries mais aussi des champignons ou des cellules humaines. Les agents **chémothérapeutiques** proviennent d'une synthèse chimique. Cette distinction n'est aujourd'hui plus utilisée dans le langage courant.

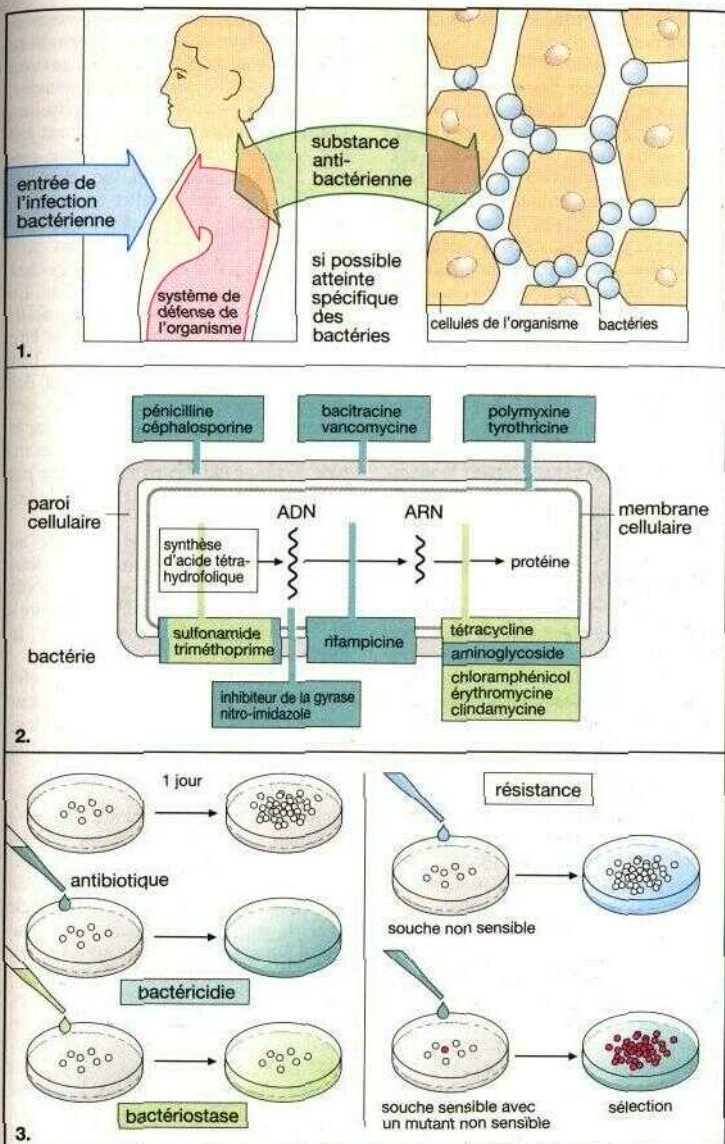
Une *atteinte spécifique des bactéries* sera en général possible lorsqu'une substance agit sur une voie métabolique caractéristique des bactéries, qui n'existe pas dans les cellules humaines. Ceci est particulièrement net pour les inhibiteurs de synthèse de la paroi, car les cellules humaines ne possèdent pas de paroi. Les **points d'impact des substances antibactériennes** sont présentés en (2), dans une cellule bactérienne très simplifiée.

Dans les pages suivantes, il ne sera pas fait mention de la polymyxine et de la tyrothricine. Ces antibiotiques polypeptidiques augmentent la perméabilité de la membrane cellulaire. En raison de leur mauvaise tolérance, ils seront utilisés chez l'homme uniquement en application locale.

Le résultat de l'action des substances antibactériennes peut être étudié *in vitro* (3). Les bactéries se multiplient dans des conditions contrôlées sur un milieu nutritif. Si ce milieu nutritif contient une substance anti-bactérienne, il faut distinguer deux effets : 1. les bactéries sont tuées : **effet bactéricide** ; 2. les bactéries survivent mais ne se multiplient plus, **effet bactériostatique**. Même si des variations peuvent se produire dans les conditions thérapeutiques, les différentes substances peuvent être classées selon leur principe d'action (soulignés en couleur dans la figure 2).

Si la multiplication bactérienne persiste sous l'action d'une substance antibactérienne, on a affaire à un phénomène de **résistance** des bactéries. Ces phénomènes peuvent reposer sur le fait qu'une souche de bactéries en raison de son métabolisme propre, est naturellement insensible à la substance (*résistance naturelle*). Selon qu'une substance est capable d'atteindre seulement un petit nombre ou bien de très nombreuses espèces bactériennes, on parlera donc d'un antibiotique à **spectre étroit** (par ex. pénicilline G) ou bien à **spectre large** (ex. tétracycline). Des souches bactériennes sensibles au début peuvent devenir résistantes sous l'influence de substances antibiotiques (*résistance acquise*). Une modification au hasard du patrimoine héréditaire (mutation) donne naissance à une bactérie résistante. Sous l'influence de la molécule, les autres bactéries meurent, tandis que le mutant qui n'est pas touché se multiplie. L'apparition d'une souche bactérienne à la résistance acquise augmente avec la fréquence d'utilisation d'un antibiotique (par ex. germes résistants dans les cliniques).

La résistance est également transmissible dans la mesure où l'ADN, dans lequel la résistance est inscrite (encore appelée *plasmide de résistance*), peut être transféré à d'autres bactéries.



### A. Principes d'un traitement antibactérien

## Inhibiteurs de synthèse de la paroi bactérienne

Dans la plupart des cas, une paroi cellulaire entoure les bactéries comme une écorce rigide ; elle les protège des agressions extérieures et empêche une rupture de la membrane cellulaire sous l'influence d'une pression interne (osmotique) élevée. La solidité de la paroi cellulaire repose avant tout sur la **structure** de la **muréine (peptidoglycane)**. Elle se compose d'éléments de base rassemblés en une énorme macromolécule formant un réseau. Ces éléments contiennent les deux sucres aminés N-acétylglucosamine et acide N-acétylmuramique enchaînés les uns aux autres. Ce dernier comporte une chaîne peptidique. Les « briques » sont synthétisées dans la bactérie, transportées vers l'extérieur à travers la membrane cellulaire et assemblées selon le schéma ci-contre. Ensuite, l'enzyme transpeptidase relie les chaînes peptidiques de deux polymères voisins de sucres aminés.

**Inhibiteurs de synthèse de la paroi.** Ils conviennent comme substance antibactérienne car les cellules humaines ne possèdent pas de paroi. Ils sont **bactéricides** pour les germes qui poussent et se multiplient. C'est de cette façon qu'agissent les antibiotiques (3-lactames, *céphalosporines* et *pénicillines* ainsi que *bacitracine* et *vancomycine*).

**La pénicilline (A).** La substance originelle de ce groupe est la **pénicilline G (benzylpénicilline)**. Elle a été obtenue à partir de cultures de moisissures, initialement de *Penicillium notatum*. La pénicilline G contient l'élément de base commun à toutes les pénicillines, l'**acide 6-aminopénicillanique** (6AAP, p. 269), avec un **cycle P-lactame** à 4 côtés. Le 6AAP lui-même n'a pas d'action antibactérienne. Les pénicillines interrompent la synthèse de la paroi en inhibant la **transpeptidase**. Si les bactéries se trouvent dans une phase de croissance et de multiplication, les pénicillines provoquent la mort cellulaire (bactéricidie) ; en raison du défaut de la paroi, les bactéries gonflent puis éclatent.

Les pénicillines sont bien supportées chez l'homme. La **dose journalière** peut aller pour la pénicilline G d'environ 0,6 g i.m. (=  $10^6$  unités internationales 1 Mega UI) jusqu'à 60 g en perfusion! **L'effet secondaire** le plus fréquent est une **réaction allergique** (fréquence jusqu'à 5 % des malades traités), dont les manifestations peuvent aller de manifestations cutanées jusqu'à des chocs anaphylactiques (moins de 0,05 % des cas). Ces molécules sont contre-indiquées chez des sujets allergiques à la pénicilline. En particulier à cause du danger de sensibilisation, les pénicillines ne doivent pas être utilisées en applications locales. Des **effets neurotoxiques**, principalement des crampes, peuvent survenir lorsque des concentrations très élevées agissent sur le SNC, par ex. en cas d'administration rapide de doses élevées en i.v. ou bien par administration directe dans le liquide céphalo-rachidien.

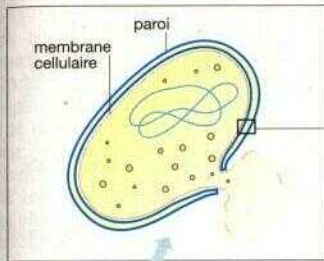
La pénicilline G est **éliminée** au niveau des reins, essentiellement sous forme inchangée et de façon très rapide (demi-vie plasmatique environ 1/2 heure).

Il est possible de **prolonger la durée d'action** :

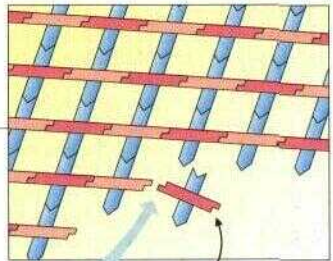
1. **Administration à dose plus élevée**, pour une demi-vie plasmatique identique la concentration persiste plus longtemps au-dessus de la valeur seuil nécessaire à l'action antibactérienne.

2. **Association avec le probénécide.** L'élimination rénale de la pénicilline G s'effectue en grande partie par le système de sécrétion des anions (acides) dans le tubule proximal (fonction acide du 6AAP !). Le probénécide, un acide (p. 310), entre en concurrence avec cette voie d'élimination et ralentit ainsi l'élimination de la pénicilline G.

3. **Injection intramusculaire en dépôt.** La pénicilline G sous forme anionique (-COO-) forme avec des substances contenant des groupements aminés chargés, des sels peu solubles dans l'eau (procaine, p. 206, clémizole un anti-histaminique, benzathine une substance dicationique). Selon la substance, la libération de la pénicilline G à partir du dépôt s'étend sur un intervalle de temps variable.

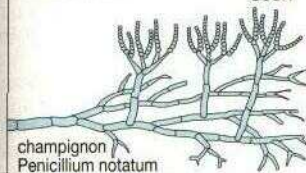
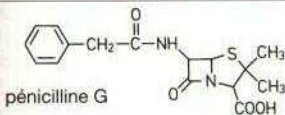


bactérie

association  
par la  
transpeptidaseinhibition de la synthèse  
de la paroi cellulairechaîne  
d'acides  
aminés

sucre

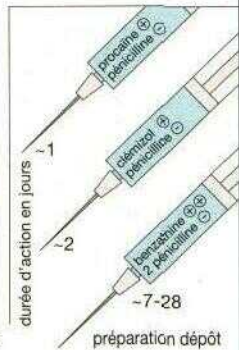
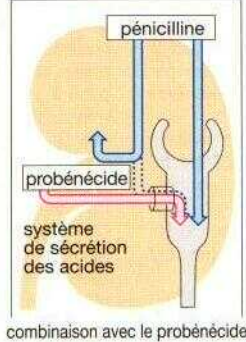
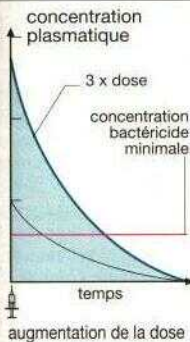
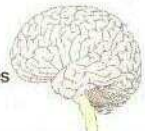
élément de la paroi

champignon  
*Penicillium notatum*

homme

allergie à la  
pénicilline

anticorps

neurotoxicité  
pour des doses  
très élevées

**A. Pénicilline G : structure et origine, mécanisme d'action et possibilités pour allonger sa durée d'action**

La **pénicilline G** est très bien supportée mais présente cependant des **inconvénients** (A) qui restreignent son utilité thérapeutique : 1. L'acidité gastrique hydrolyse le cycle p-lactame et inactive la pénicilline G qui doit donc être injectée. 2. Le cycle p-lactame peut également être dégradé par une enzyme bactérienne (P-lactamase) qui peut être produite en particulier par certaines souches de staphylocoque, ce qui les rend résistantes à la pénicilline G. 3. Le spectre antibactérien est étroit. Il englobe beaucoup de bactéries Gram<sup>+</sup>, ainsi que des cocci Gram- et l'agent de la syphilis mais n'affecte pas beaucoup de germes Gram-.

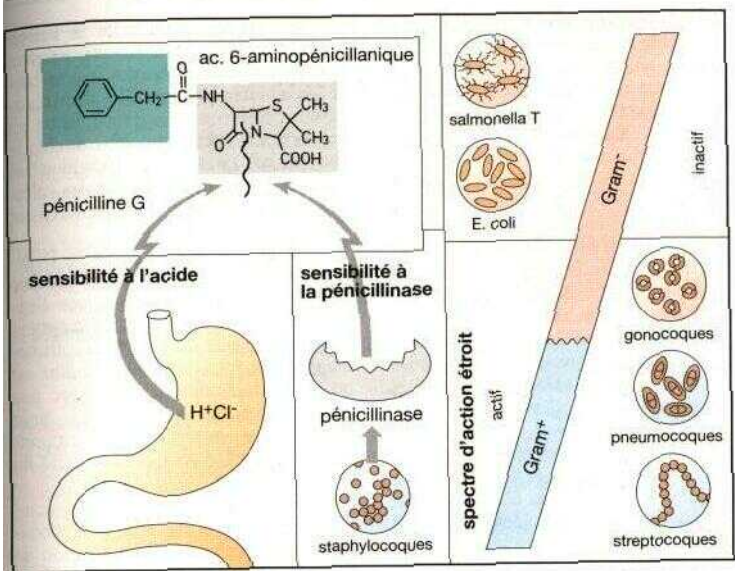
Les **dérivés** comportant un autre substituant sur l'acide 6-aminopénicillanique présentent l'**avantage** (B) : 1. D'être **résistants en milieu acide** ce qui permet une absorption orale (dans la mesure où l'absorption intestinale est possible). Tous les dérivés présentés en B peuvent être administrés par voie orale. La **pénicilline V** (phénoxyéthylpénicilline) a les mêmes propriétés antibactériennes que la pénicilline G. 2. D'être **résistants à la pénicillinase**. Les pénicillines isoxazolyl (oxacilline, dicloxacilline, flucloxacilline) conviennent pour le traitement (oral) des infections par des staphylocoques synthétisant des pénicillinases. 3. **D'avoir un spectre plus large**. L'aminopénicilline, *amoxicilline*, affecte de nombreux germes Gram-, par exemple les colibacilles ou les salmonelles (typhus). Elle peut être protégée de la *dégradation par la pénicillinase* par son association avec *Vacide clavulinique* un inhibiteur de cette enzyme.

L'*ampicilline*, de structure voisine (pas de groupe 4 OH), a le même spectre d'action mais est faiblement absorbée (< 50 %) et affecte de ce fait particulièrement la flore intestinale (effet secondaire diarrhé), elle doit donc être uniquement injectée.

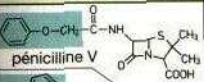

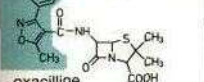

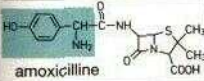

Les *carboxypénicillines* (ticarcilline) et les *acylaminopénicillines* (meziocilline, aziocilline, pipéracilline) possèdent un spectre encore plus large (par ex. contre les bactéries *Pseudomonas*). Ces molécules ne sont pas résistantes en milieu acide ou à la pénicillinase.

Les **céphalosporines** (C). Ces *antibiotiques  $\beta$ -lactames* proviennent également des champignons et exercent une action bactéricide en **inhibant la transpeptidase**. La structure de base, formée par l'acide 7-aminocéphalosporanique est soulignée en gris dans l'exemple de la *céfalexine*. Les céphalosporines sont stables en milieu acide mais beaucoup des représentants de ce groupe sont mal absorbés. En raison de la nécessité d'une administration parentérale, la plupart de ces molécules, parmi lesquelles les plus actives, seront presque exclusivement réservées à l'utilisation hospitalière. Peu d'entre elles, comme par exemple la *céfalexine*, conviennent à l'administration orale. Les céphalosporines sont résistantes à la pénicillinase ; mais il existe des germes synthétisant des céphalosporinases. Quelques dérivés sont cependant insensibles aussi à cette p-lactamase. Les céphalosporines ont un large spectre antibactérien. Les dérivés récents (ex. *céfotaxime*, *cefménoxime*, *céfopérazone*, *ceftriaxone*, *ceftazidime*, *latamoxef*) touchent également des germes résistants aux autres substances antibactériennes. Les céphalosporines sont en général bien supportées par l'homme. Toutes peuvent provoquer une réaction allergique, certaines peuvent aussi toucher les reins, provoquer des saignements (antagonisme de la vit. K) ou des intolérances à l'alcool.

**Autres inhibiteurs de synthèse de la paroi bactérienne.** Les antibiotiques *bacitracine* et *vancomycine* perturbent le transport des éléments constitutifs de la paroi à travers la membrane cellulaire et sont actifs uniquement contre les bactéries Gram<sup>+</sup>. La **bacitracine** est un mélange de polypeptides très néphrotoxique et qui sera uniquement utilisé localement. La **vancomycine** est un glycopeptide. C'est l'agent de choix pour le traitement (oral) d'une inflammation intestinale pouvant intervenir comme complication d'un traitement antibactérien (entérocolite pseudomembraneuse, provoquée par *Clostridium difficile*). Elle n'est pas absorbée.



### A. Inconvénients de la pénicilline G

	acide	pénicillinase	spectre	concentration nécessaire pour inhiber des bactéries sensibles à la pénicilline G
<p><b>pénicilline V</b></p> 	résistant	sensible	étroit	
<p><b>oxacilline</b></p> 	résistant	résistant	étroit	
<p><b>amoxicilline</b></p> 	résistant	sensible	large	

### B. Dérivés de la pénicilline G

<p><b>céfalexine</b></p> 	résistant	résistant, mais sensible à la céphalosporinase	large	
--	-----------	--	-------	---

### C. Céphalosporines



### Inhibiteurs de synthèse

#### de l'acide tétrahydrofolique

L'acide tétrahydrofolique (THF) est un co-enzyme d'une étape de synthèse des bases puriques et pyrimidiques. Celles-ci sont des éléments constitutifs de l'ADN et des ARN et sont nécessaires à la croissance et à la division cellulaire. En cas de carence en THF, la multiplication cellulaire est inhibée. THF est synthétisé à partir de l'acide dihydrofolique sous l'action de l'enzyme dihydrofolate réductase. DHF provient dans les cellules humaines, de l'acide folique, vitamine qui ne peut être synthétisée par l'organisme mais doit être captée à l'extérieur. Les bactéries n'ont pas besoin d'acide folique car elles sont capables par elles-mêmes de produire de l'acide folique ou plus exactement de l'acide dihydrofolique à partir de précurseurs. Une perturbation de la voie de synthèse du THF chez les bactéries est obtenue en utilisant le sulfonamide et est possible en présence de triméthoprim.

**Sulfonamides.** Leur structure ressemble à celle de l'acide para-aminobenzoïque (PAB), un élément de base dans la synthèse de DHF par les bactéries. Les sulfonamides, en tant que faux substrat, bloquent de façon compétitive la transformation du PAB et *inhibent la synthèse de DHF*. Comme la plupart des bactéries ne peuvent pas capter l'acide folique du milieu environnant, elles s'appauvrissent en DHF. Les sulfonamides agissent ainsi comme des *bactériostatiques sur un large spectre d'agents* pathogènes. Les sulfonamides sont produits par synthèse chimique. La structure de base est présentée sur la formule ci-contre. Le résidu R conditionne la pharmacocinétique du sulfonamide considéré. La plupart des sulfonamides sont bien absorbés par voie orale. Ils seront métabolisés en proportions variables et éliminés par les reins. La vitesse d'élimination ainsi que la durée d'action peuvent varier de façon importante. Quelques représentants de cette famille sont mal absorbés au niveau intestinal et conviennent de ce fait au traitement spécifique des infections bactériennes de l'intestin. Les effets secondaires sont, entre autres, des réactions allergiques en partie accompagnées de réactions cutanées

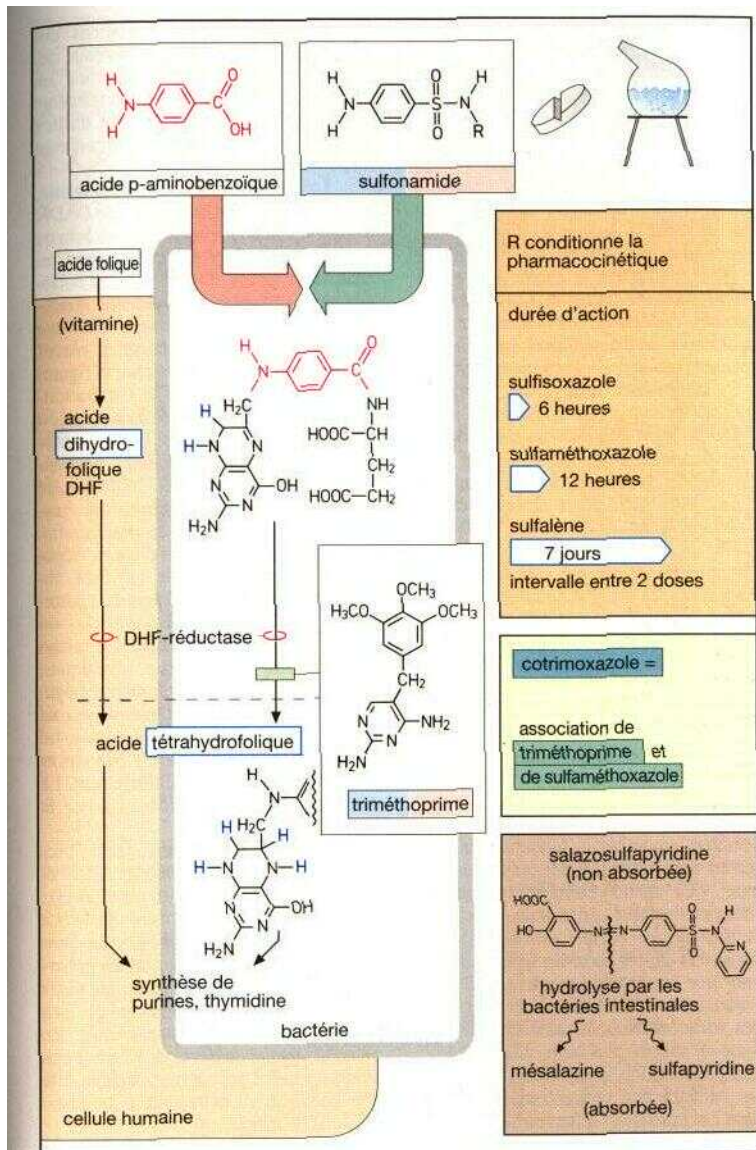
sévères ; un déplacement de la liaison d'autres produits pharmaceutiques aux protéines du plasma ou chez le nouveau-né à la bilirubine (risques d'ictère du nourrisson et donc contre-indication durant les dernières semaines de grossesse ou chez le nouveau-né). En raison de l'apparition très fréquente de germes résistants, les sulfonamides ne sont aujourd'hui que rarement utilisés (introduction 1935).

**Triméthoprim** : inhibe la DHF-réductase bactérienne, l'enzyme humaine est nettement moins sensible que l'enzyme bactérienne (on observe rarement des cas d'aplasie médullaire). Le triméthoprim, une 2,4-diaminopyrimidine est un agent chimiothérapeutique avec une action bactériostatique sur un large spectre de germes pathogènes. Il est principalement utilisé comme composant du cotrimoxazole.

Le **cotrimoxazole** est une association de *triméthoprim* et d'un sulfonamide le *sulfométhoxazole*. En raison de l'atteinte de deux étapes consécutives dans la synthèse du THF, l'action antibactérienne du cotrimoxazole est meilleure que celle de chacun des composants. Les microbes résistants sont rares et il peut se produire un effet bactéricide. Les effets secondaires correspondent à ceux de chaque substance individuelle.

**Sulfasalazine** (salazosulfapyridine). Traitement de la colite ulcéreuse inflammatoire et de la maladie de Crohn. Les bactéries intestinales décomposent cette substance en un sulfonamide (sulfapyridine) et en acide 5-aminosalicylique. Ce dernier est évidemment la molécule anti-inflammatoire (inhibition de la synthèse de leucotriènes ?) mais doit persister à forte concentration au niveau de la muqueuse intestinale. L'association à un sulfonamide empêche l'absorption précoce dans les segments supérieurs de l'intestin grêle. Le sulfonamide sera absorbé après hydrolyse de la liaison et peut provoquer des effets secondaires classiques (voir ci-dessus). Les préparations de mésalazine à libération lente permettent de ne pas utiliser le sulfonamide.

La sulfasalazine a été à l'origine développée pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (p. 314).



A. Inhibiteurs de synthèse de l'acide tétrahydrofolique

### Inhibiteurs de la fonction de l'ADN

L'acide désoxyribonucléique (ADN) sert de matrice pour la synthèse des acides ribonucléiques (ARN). Les ARN gouvernent la synthèse de protéines et permettent ainsi la croissance cellulaire. Une néo-synthèse d'ADN est la condition d'une division cellulaire. Les substances qui inhibent la lecture de l'information génomique au niveau de la matrice d'ADN, perturbent le centre de contrôle du métabolisme cellulaire. Les substances décrites ci-dessous conviennent comme substances antibactériennes car elles ne touchent pas les cellules humaines.

**Inhibiteurs de la gyrase.** L'enzyme gyrase (topoisomérase II) permet d'introduire de façon ordonnée un chromosome bactérien long d'environ 1 000  $\mu\text{m}$  dans une cellule bactérienne longue d'environ 1  $\mu\text{m}$ . Dans le filament chromosomique se trouvent les deux brins d'ADN enroulés en une double hélice. Le filament chromosomique de son côté est arrangé en spirales dont la longueur peut être diminuée en augmentant le degré d'enroulement. La gyrase effectue cette torsion comme il est montré dans le schéma en ouvrant et fermant l'hélice, sans qu'il soit nécessaire de faire tourner l'ensemble de la boucle.

Les dérivés de la 4-quinolone avec une fonction acide en 3 (voir dans la formule la partie colorée en vert) sont des inhibiteurs de la gyrase bactérienne. Ils semblent empêcher la fermeture du brin ouvert et ont de ce fait, une action bactéricide. Ces agents chimiothérapeutiques sont absorbés après prise orale. Le produit le plus ancien (*acide nalidixique*) agit seulement sur les bactéries Gram- et n'atteint une concentration active que dans l'urine ; il sert au traitement des infections des voies urinaires. La *norfloxacin* présente un spectre plus large. L'*ofloxacin*, la *ciprofloxacin*, l'*énoxacin* atteignent par ailleurs des concentrations actives dans l'organisme et seront utilisées également contre les infections des organes internes.

Les effets secondaires sont en dehors de troubles digestifs ou d'allergie, des altérations particulières du système nerveux (par ex. hallucinations, confusion

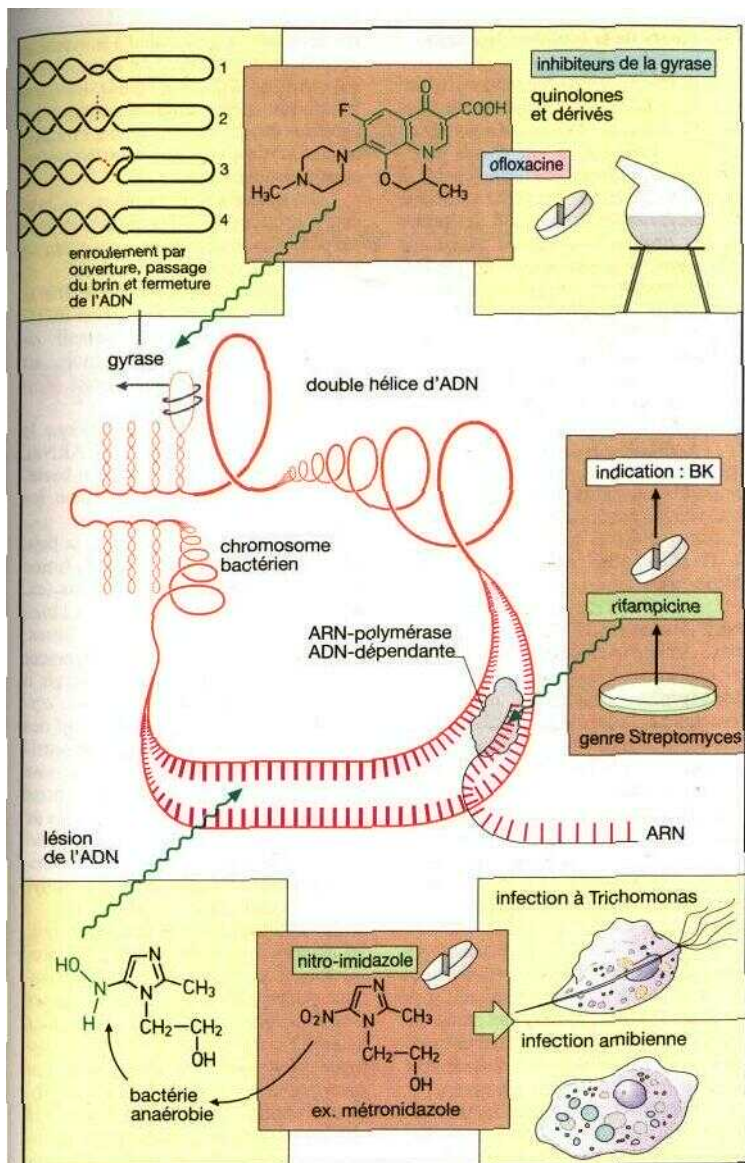
et crampes). A cause d'altérations des cellules des cartilages au niveau des épiphyses et des articulations chez les animaux de laboratoire, les inhibiteurs de la gyrase ne doivent pas être utilisés durant la grossesse, l'allaitement et durant la croissance.

**Les dérivés du nitro-imidazole** par ex. le **métronidazole**, altèrent l'ADN en formant des complexes avec un brin ou en le cassant. Ceci se produit chez les anaérobies stricts, c'est-à-dire des bactéries se développant en l'absence d'oxygène. Dans ces conditions a lieu une transformation en un métabolite réactif (par ex. hydroxylamine, voir sur la figure) qui attaque l'ADN. L'effet est bactéricide. C'est au même mécanisme qu'est due l'action cytotoxique sur le protozoaire *Trichomonas vaginalis* (responsable d'inflammation du vagin et de l'urètre) et *Entamoeba histolytica* (responsable d'inflammation du gros intestin, dysenterie amibienne, et d'abcès hépatiques). Le métronidazole est bien absorbé après prise orale ; il peut être administré en injection intraveineuse ou localement (ovules vaginaux). En raison de la crainte d'altérations génétiques, d'effets cancérogènes ou tératogènes également chez l'homme, le métronidazole ne doit, si possible, pas être administré pour une période supérieure à 10 jours et pendant la grossesse ou l'allaitement. Le *tinidazole* doit être considéré comme le métronidazole.

**La rifampicine** inhibe chez les bactéries l'enzyme qui assemble les ARN copies de la matrice d'ADN (transcription) : ARN polymérase - ADN dépendante. La rifampicine a une action bactéricide. Sont touchées à côté des mycobactéries (tuberculose, lèpre) de nombreuses bactéries Gram<sup>+</sup> ou Gram<sup>-</sup>. La rifampicine est bien absorbée après administration orale. En raison du risque de développement d'une résistance lors d'utilisation fréquente, elle sert seulement au traitement de la tuberculose et de la lèpre (p. 278).

La rifampicine est contre-indiquée dans le premier trimestre de la grossesse et durant l'allaitement.

La *rifabutine*, en principe comparable à la rifampicine, peut cependant être encore active en cas de résistance à celle-ci.



A. Substances antibactériennes agissant sur l'ADN

## Inhibiteurs de la synthèse protéique

La *synthèse protéique* correspond à la traduction (translation) de l'information génétique transmise auparavant sous forme d'ARNm (p. 272), en une chaîne peptidique. L'assemblage de cette chaîne à partir des acides aminés (AA) s'effectue sur un ribosome. Le transport des acides aminés jusqu'à l'ARNm est assuré par différentes molécules d'ARN de transfert (ARNt) qui ont chacune lié un AA particulier. A un ARNt correspond une unité de code spécifique de l'ARNm (le codon, se composant de 3 bases).

En temps normal, l'introduction d'un acide aminé comporte les étapes suivantes (A) :

1. Le ribosome s'associe à deux codons de l'ARNm. L'un (celui de gauche) est déjà lié au complexe ARNt-AA, l'AA fait déjà partie de la chaîne peptidique. L'autre (celui de droite) est prêt pour la fixation d'un nouveau complexe ARNt-AA.

2. Après cette fixation, se forme une liaison entre son AA et celui du complexe ARNt-AA voisin (à gauche). Ceci est réalisé par l'enzyme peptide synthétase (peptidyl-transférase) et a pour conséquence la dissociation de l'AA et de l'ARNt dans le complexe de gauche.

3. Cet ARNt se dissocie de l'ARNm. Le ribosome peut se déplacer le long de l'ARNm et s'intéresser au codon suivant.

4. De ce fait, le complexe ARNt-AA qui était à droite, se déplace vers la gauche, et un nouveau complexe peut maintenant s'associer à droite.

Chacune de ces différentes étapes peut être inhibée par des **antibiotiques** appartenant à des groupes différents. Les exemples décrits proviennent tous de micro-organismes de type streptomyces, quelques aminoglycosides sont également issus du groupe des micromonospora.

- 1.a) Les **tétracyclines** inhibent la fixation du complexe ARNt-AA au ribosome. Elles ont une action bactériostatique et atteignent un large spectre d'agents pathogènes.

- b) Les **aminoglycosides** provoquent l'association d'un complexe ARNt-

AA incorrect, ce qui conduit à la synthèse de protéines erronées. Les aminoglycosides ont une action bactéricide. Le point fort de leur spectre d'action porte sur les bactéries Gram<sup>-</sup>. Streptomycine et kanamycine servent principalement au traitement de la tuberculose.

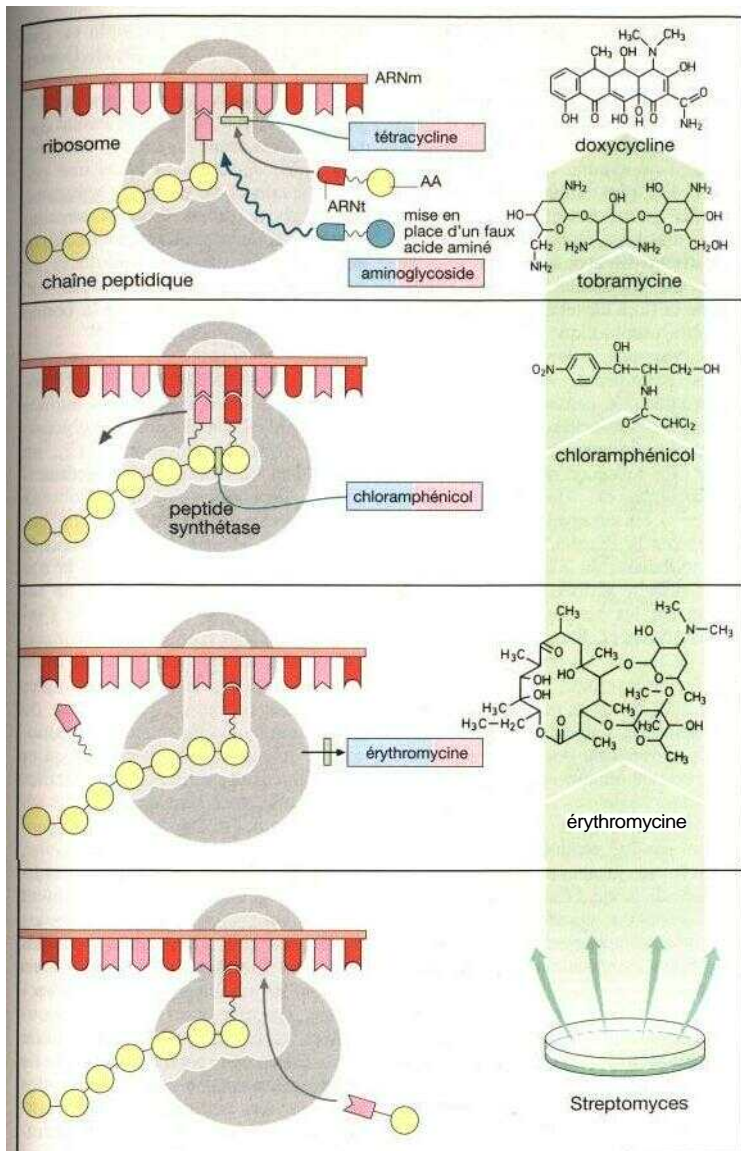
En termes de nomenclature, « ...mycine » provient d'un organisme de type streptomyces et « ...micine » par exemple gentamicine d'un micromonospora.

2. **Chloramphénicol** : il inhibe la peptide synthétase. Il a une action bactériostatique sur un large éventail de germes. La molécule, assez simple, est aujourd'hui synthétisée par voie chimique.

3. **Érythromycine** : elle bloque le déplacement du ribosome sur l'ARNm. Elle agit essentiellement de façon bactériostatique et touche principalement les germes Gram<sup>+</sup>.

Pour l'administration orale, la base sensible aux acides se trouve sous forme de sels (par ex. stéarate) ou d'esters (ex. éthylsuccinate). L'érythromycine est bien supportée. Elle convient, entre autres, comme antibiotique de remplacement dans les cas de résistance ou d'allergie à la pénicilline. La *clarithromycine*, *Yaythromycine* et la *roxithromycine* sont des dérivés de l'érythromycine avec une sensibilité plus faible aux acides et une meilleure biodisponibilité après prise orale. Les substances que nous venons de citer sont les représentants les plus importants du groupe des antibiotiques macrolides (qui renferme également la spiramycine).

La **clindamycine** a une action antibactérienne voisine de celle de l'érythromycine. Elle agit de façon bactériostatique principalement sur les germes Gram<sup>+</sup> aérobies ainsi que des germes anaérobies. La clindamycine est un analogue chloré, semi-synthétique, de la lincomycine qui provient, elle, d'un streptomyces. Après administration orale, la clindamycine, mieux absorbée que la lincomycine, possède une action antibactérienne plus élevée et sera donc préférée. Les deux substances passent aisément dans le tissu osseux.



A. Synthèse des protéines et sites d'action des substances antibactériennes

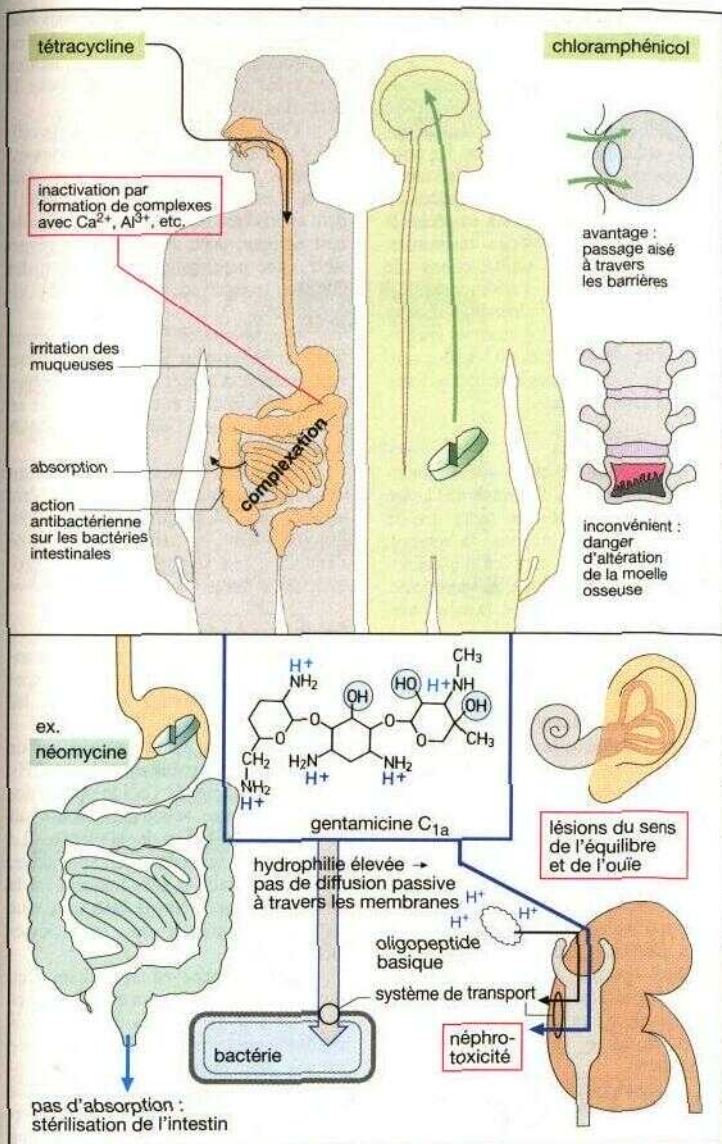


Les **tétracyclines** sont absorbées au niveau du tractus digestif, certes en quantités variables selon la substance, mais cependant presque complètement pour la *doxycycline* et la *minocycline*. Leur administration intraveineuse est rarement nécessaire. Les effets secondaires les plus fréquents sont des *troubles gastro-intestinaux* (vomissements, diarrhées, nausées) dus : 1. à un effet irritant direct de la substance sur la muqueuse intestinale, 2. à une altération de la flore bactérienne naturelle de l'intestin (antibiotique à spectre large) suivie par une colonisation par des agents pathogènes, entre autres un champignon, le *candida*. La prise simultanée d'anti-acides ou de lait pour calmer les douleurs d'estomac est une erreur. En présence de *cations multivalents* (par ex.  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}/\text{Fe}^{3+}$ ), les tétracyclines forment des *complexes insolubles*. De ce fait, ils sont inactivés ; la capacité d'absorption, l'activité antibactérienne et l'effet irritant sur les muqueuses décroissent progressivement. Etant donné la possibilité de former des complexes avec le  $\text{Ca}^{2+}$ , la tétracycline a tendance à se déposer dans les dents ou les os en cours de croissance. Ceci entraîne une *coloration irréversible des dents* en brun-jaune ou une *inhibition réversible de la croissance osseuse*. En raison de cet effet secondaire, les tétracyclines ne doivent pas être administrées à partir du 3<sup>e</sup> mois de grossesse et jusqu'à la 8<sup>e</sup> année de la vie. D'autres effets indésirables sont une *sensibilité* accrue de la peau à la lumière ainsi que des *lésions hépatiques*, essentiellement après administration i.v.

Le **chloramphénicol**, un antibiotique à spectre large est complètement absorbé après administration orale. Il se distribue de façon uniforme dans l'organisme et traverse facilement les barrières de diffusion comme la barrière hémato-encéphalique. En dépit de ces propriétés favorables, l'utilisation du chloramphénicol est très rare à cause du danger d'altérations de la moelle os-

seuse (utilisation par exemple en cas d'infections du SNC). *Deux formes d'aplasie médullaire* sont possibles : 1. Une forme toxique et réversible, dépendante de la dose et apparaissant durant le traitement. 2. Le cas échéant, une forme apparaissant après une période de latence de plusieurs semaines, indépendante de la dose et souvent mortelle. Il faut également tenir compte de ce danger d'aplasie médullaire en cas d'administration locale, par ex. gouttes oculaires, à cause de la bonne pénétration du produit.

Les **antibiotiques aminoglycosides** se composent de sucres aminés reliés entre eux par des liaisons glycosidiques (voir la gentamicine  $\text{C}_{1a}$ , un composant du mélange de gentamicines). Ils contiennent de nombreux groupements hydroxyle et aminé qui peuvent lier les protons. Ces composés sont donc extrêmement polaires et traversent mal les membranes. Ils ne seront pas absorbés au niveau de l'intestin. La *néomycine* et la *paromomycine* seront administrées par voie orale pour éliminer les bactéries intestinales (avant une opération de l'intestin ou pour diminuer la production d'ammoniaque en cas de coma hépatique). Les aminoglycosides utilisés pour le traitement d'infections bactériennes plus sévères doivent être injectés (par ex. *gentamicine*, *tobramycine*, *nétilmicine*, *amikacine*). L'apport local de formes libérant la gentamicine est également possible dans le cas d'infections des os ou des viscères. Les aminoglycosides atteignent l'intérieur de la bactérie en utilisant les *systèmes de transport* bactériens. Au niveau du rein, ils s'accumulent dans les cellules du tubule proximal en empruntant un système de réabsorption destiné aux oligopeptides basiques. Les cellules tubulaires peuvent être lésées (*néphrotoxicité* généralement réversible). Dans l'oreille interne peut se produire une lésion des cellules sensorielles, de l'organe d'équilibration et de l'organe auditif (*ototoxicité* en partie irréversible).



**A. Aspects des utilisations thérapeutiques des tétracyclines, du chloramphénicol et des aminoglycosides**

## Substances contre les infections à mycobactéries

Les mycobactéries sont responsables de deux maladies : la tuberculose provoquée principalement par *Mycobacterium tuberculosis* et la lèpre par *M. leprae*. Le principe général de traitement est l'administration combinée de deux substances ou plus. Le traitement combiné empêche la sélection de mycobactéries résistantes. Comme les effets antibactériens de chacun des produits s'additionnent, il suffit de dosages plus faibles pour chaque molécule, ce qui fait diminuer les risques d'effets secondaires. Les principales substances ne sont dirigées que contre l'une de ces deux maladies.

### Antituberculeux (1)

Les médicaments de choix sont l'isoniazide, la rifampicine, l'éthambutol et à côté de cela la streptomycine ainsi que le pyrazinamide. Les moyens de réserve, plus mal supportés sont l'acide p-aminosalicylique, la cyclosérine, la viomycine, la kanamycine, l'amikacine, la capréomycine, l'éthionamide.

**Isoniazide.** Il a une action bactéricide contre les bactéries tuberculeuses en croissance. Son mécanisme d'action n'est pas éclairci (dans la bactérie se produit une transformation en acide isonicotinique qui ne passe pas à travers les membranes et s'accumule dans les germes). L'isoniazide est très rapidement absorbé après prise orale. L'élimination a lieu dans le foie par acétylation. En fonction de la vitesse d'élimination, génétiquement déterminée, on distingue deux groupes d'individus : les acétylateurs lents et les acétylateurs rapides. Les effets secondaires notables sont : altération des nerfs périphériques mais également du SNC qui peut être évitée par l'administration de vit. B<sub>6</sub> (pyridoxine) ; lésions hépatiques.

**Rifampicine.** Son origine, son action antibactérienne et ses voies d'administration ont été décrites page 272. Pour cette substance en général bien tolérée, il faut signaler comme effets secondaires : lésions hépatiques ; réactions allergiques avec entre autres, des symptômes de type

grippal ; coloration perturbante mais non dangereuse des fluides corporels en rouge/orange ; induction enzymatique (éviter les contraceptifs oraux). Pour la rifabutine, voir p. 272.

**Éthambutol.** La raison de sa spécificité d'action contre les mycobactéries est inconnue. L'éthambutol agit par voie orale. Il est en général bien supporté. Il peut se produire une lésion particulière du nerf optique, dose dépendante et réversible, avec perturbation de la vision des couleurs (rouge/vert, perte de champ visuel).

**Pyrazinamide.** Son mécanisme d'action est inconnu. Il est administré par voie orale, peut altérer les fonctions hépatiques et déclencher une hyperuricémie en interférant avec l'élimination rénale d'acide urique.

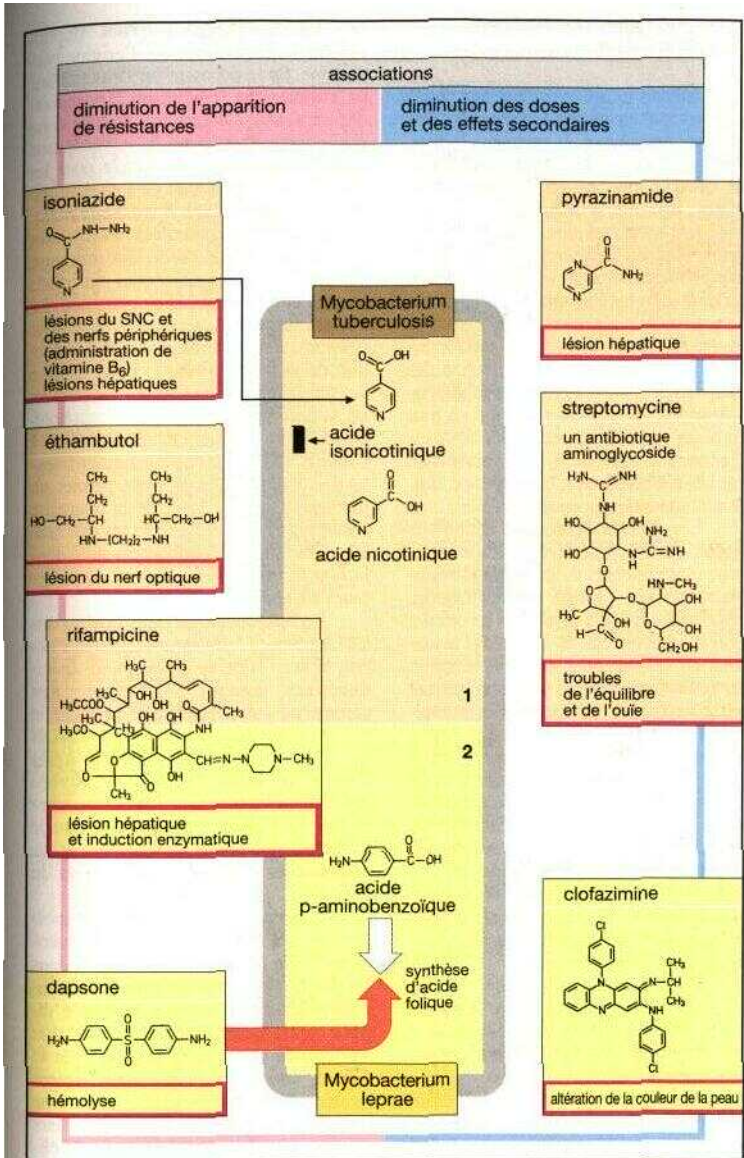
**Streptomycine.** Comme tous les antibiotiques aminoglycosides, elle doit être injectée (p. 274 et suivantes) ; elle lèse l'oreille interne, en particulier le sens de l'équilibre ; en comparaison sa néphrotoxicité est faible.

### Substances contre la lèpre (2)

La **rifampicine** est souvent utilisée en association avec l'une des deux substances décrites ci-dessous voire même avec les deux.

La **dapsone** est un sulfone qui de façon analogue aux sulfonamides (p. 270) inhibe la synthèse de l'acide dihydrofolique. Elle a une action bactéricide sur les souches sensibles de *M. leprae*. La dapsone est administrée par voie orale. L'effet secondaire le plus fréquent est la formation de méthémoglobine avec une disparition accélérée des érythrocytes (hémolyse).

La **clofazimine** est un colorant avec une action bactéricide contre les germes de la lèpre et par ailleurs des propriétés anti-inflammatoires. Elle est administrée par voie orale mais absorbée de façon incomplète. En raison de son hydrophobie élevée, elle se dépose dans le tissu adipeux et les autres tissus et ne disparaît que très lentement de l'organisme (t 1/2 ~ 70 jours). Un effet indésirable, en particulier chez les patients avec la peau la plus claire, est une coloration rouge-brun.



A. Substances contre les infections à mycobactéries (1. tuberculose, 2. lèpre)

### Substances contre les infections provoquées par des champignons

Les maladies infectieuses dues aux champignons sont en général limitées à la peau et aux muqueuses : mycoses locales. Rarement, en cas de déficit immunitaire, on observe une atteinte des organes internes : mycoses systémiques.

Les agents les plus courants des mycoses sont les *dermatophytes* qui après une contamination de la surface externe résident dans les cheveux ou les ongles.

*Candida albicans* : cette levure se trouve de façon normale à la surface externe de l'organisme ; une infection des muqueuses et plus rarement de la peau ou même des organes internes peut se produire en cas de diminution des défenses (par ex. altération de la flore bactérienne par des antibiotiques à large spectre, traitement immunosuppresseur).

Les **dérivés imidazolés** inhibent la synthèse de l'ergostérol. Ce stéroïde est un composant essentiel de la membrane cytoplasmique des cellules de champignon, comparable au cholestérol dans les cellules humaines. Sous l'action d'un dérivé imidazolé, les champignons ne se développent pas (effet fongistatique) ou même meurent (effet fongicide). Le spectre des champignons touchés est très étendu. Les principaux dérivés imidazolés conviennent seulement pour une application locale, à cause de leur faible absorption et de leur mauvaise tolérance systémique (*clotrimazole*, *éconazole*, *oxiconazole*, et autres dérivés azolés). Très rarement, on observe une dermatite de contact. Le *miconazole* peut être utilisé localement mais aussi de façon systémique en courtes perfusions (bien que mal supportées).

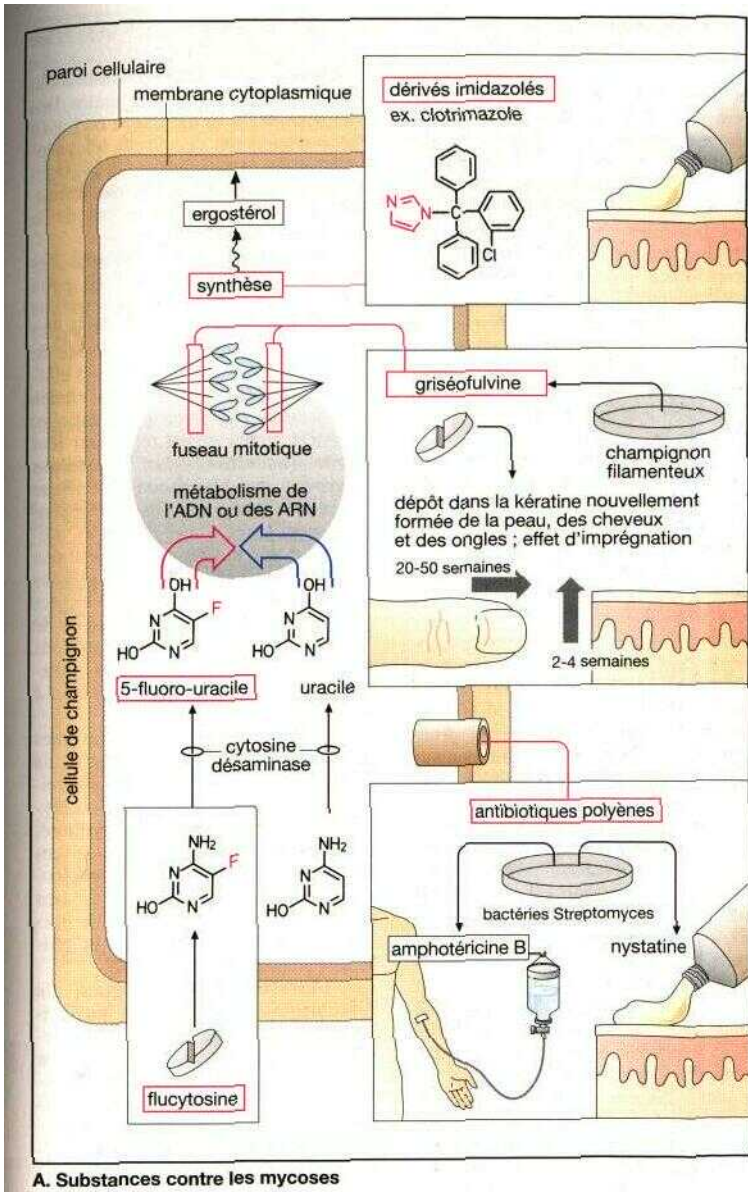
Le *kétoconazole*, grâce à une meilleure absorption, peut être donné en prises orales. Les effets secondaires sont rares (à surveiller le cas échéant un risque de lésions hépatiques mortelles).

Le *fluconazole* et l'*itraconazole* sont des dérivés triazolés nouveaux et administrables par voie orale. Le *naftifine* une *allylamine* et *Vamorolfine* une **morpholine** agissent également sur la synthèse de l'ergostérol mais en un autre site ; tous les deux sont des antimycotiques locaux.

Les **antibiotiques polyènes**. *Amphotéricine B* et *nystatine* sont d'origine bactérienne. Ils se déposent sur la membrane du champignon (sans doute à proximité des molécules d'ergostérol) de telle sorte que se forment des pores. L'augmentation de la perméabilité par exemple pour les ions  $K^+$  est responsable de l'effet fongicide. *L'amphotéricine B* touche la majorité des germes responsables des mycoses systémiques. En raison de leur mauvaise absorption, les antibiotiques polyènes doivent être administrés en perfusion. Le malade supporte assez mal le traitement (frissons, fièvres, troubles du SNC, réduction de la fonction rénale, inflammation au site d'injection). Utilisés localement sur la peau ou les muqueuses, l'amphotéricine B sert au traitement des mycoses à *Candida*. Dans le cas de candidoses intestinales, l'administration orale permet un traitement local, à cause de la mauvaise absorption. La *nystatine* sera utilisée seulement localement (entre autres aussi dans la bouche) et également contre les mycoses à *Candida*.

La **flucytosine** est transformée dans les *Candida* en 5-fluoro-uracile sous l'action d'une cytosine désaminase spécifique des levures. Ce composé agit comme un antimétabolite et perturbe le métabolisme des ARN et de l'ADN (p. 294). L'effet est fongicide. Après prise orale, la flucytosine est absorbée très rapidement. Sa tolérance chez l'homme est bonne. Souvent il est associé à l'amphotéricine B ce qui permet de diminuer les doses utilisées au cours du traitement.

La **griséofulvine** provient de moisissures et n'agit que contre les dermatophytes. Elle agit vraisemblablement dans les champignons comme un poison du fuseau, inhibant les mitoses. Bien que dirigée contre les mycoses locales elle doit être utilisée par voie systémique. Elle se dépose dans la kératine nouvellement formée. Ainsi « imprégnée » celle-ci ne peut plus servir de terrain nourricier aux champignons. Le temps nécessaire à l'élimination des dermatophytes dépend de la vitesse de renouvellement de la peau, des cheveux et des ongles. La griséofulvine peut provoquer divers effets secondaires peu caractéristiques.



A. Substances contre les mycoses



## Médicaments antiviraux

Les virus se composent principalement de matériel héréditaire (acide nucléique, brin vert en A), et d'une capsidie protéique (hexagone bleu) ainsi que dans de nombreux cas d'une enveloppe (cercle gris) formée d'une double couche phospholipidique dans laquelle sont insérées des protéines (bâtonnets bleus). Les virus ne possèdent aucun métabolisme propre, mais sont multipliés par les cellules atteintes. Pour pouvoir, à titre thérapeutique, bloquer la multiplication virale lors d'une infection, on doit inhiber spécifiquement dans les cellules infectées les phénomènes métaboliques qui participent à la multiplication des particules virales.

### Multiplication virale en prenant l'exemple du virus de l'herpès simplex

(A). 1. La particule virale se fixe sur la cellule cible (*adsorption*). 2. L'enveloppe virale fusionne avec la membrane plasmique de la cellule cible et la nucléocapside (acide nucléique + capsidie) pénètre à l'intérieur de la cellule (*pénétration*). 3. La capsidie s'ouvre (*uncoating*) ; dans le cas du virus herpès, ce phénomène se produit au niveau des pores nucléaires, et l'ADN viral parvient au noyau cellulaire ; le matériel génétique du virus va maintenant pouvoir perturber le métabolisme cellulaire. 4a. *Synthèse d'acides nucléiques* : le matériel génétique du virus (ici de l'ADN) va être reproduit, et des ARN produits pour permettre une *synthèse protéique*. 4b. Les protéines servent « d'enzymes virales » pour la multiplication du virus (ex. ADN-polymérase et thymidine kinase), comme éléments de la capsidie ou de l'enveloppe ou aboutissent dans la membrane cellulaire. 5. Les composants individuels sont assemblés (*maturation*) et il se produit 6. une *libération* des virus-filles, qui peuvent ensuite se répandre à l'intérieur ou à l'extérieur de l'organisme. Dans le cas des virus herpès, la multiplication provoque la destruction de la cellule cible ce qui déclenche les symptômes de la maladie.

**Moyens de lutte antivirale** propres à l'organisme (A). L'organisme peut in-

terrompre la multiplication virale grâce à des lymphocytes T cytotoxiques, qui reconnaissent les cellules produisant des virus (présence de protéines virales dans la membrane) et les détruisent, ou bien à l'aide d'anticorps qui fixent les particules virales extracellulaires et les inactivent. L'activation des **défenses immunitaires spécifiques** est le but de la vaccination préventive.

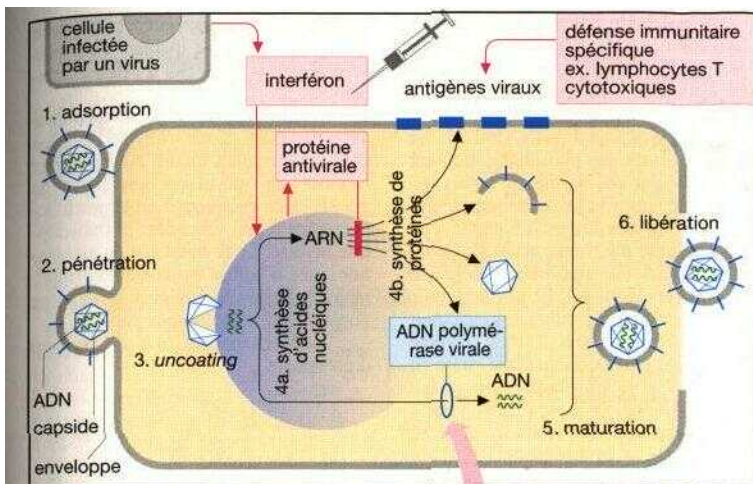
**Interférons** (IFN). Ce sont des glycoprotéines qui sont libérées, entre autres, par les cellules infectées par des virus. Dans les cellules voisines, les interférons déclenchent la synthèse de « protéines antivirales ». Celles-ci inhibent la synthèse des protéines virales en détruisant (de façon préférentielle) les ARN viraux ou en réprimant leur lecture (traduction). Les interférons n'agissent pas de façon spécifique contre un virus donné. Ils sont cependant spécifiques d'une espèce et doivent pour une utilisation thérapeutique être d'origine humaine. Les interférons proviennent par exemple de leucocytes (IFN-a), de fibroblastes (IFN-p) ou de lymphocytes (IFN- $\gamma$ ). Les interférons sont également utilisés pour le traitement de certaines tumeurs (leucémies à tricholeucocytes).

### Antimétabolites virustatiques

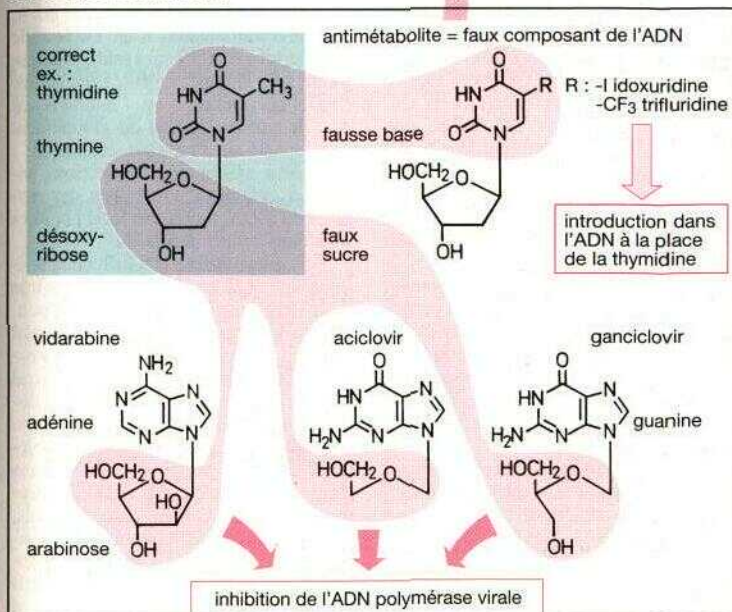
(B). Ce sont de faux constituants de l'ADN. Un nucléoside (par ex. la thymidine) se compose d'une base (ex. la thymine) et d'un sucre, le désoxyribose. Dans un antimétabolite, l'un de ces constituants est incorrect. Les nucléosides anormaux vont être activés dans l'organisme grâce à la fixation de trois résidus phosphate pour donner les inhibiteurs proprement dits (p. 284).

**Idoxuridine et analogues**. Ils sont intégrés dans l'ADN ce qui l'endommage. La synthèse de l'ADN humain est également atteinte si bien que ces composés sont réservés à l'administration locale (ex. kératite à herpès simplex).

La **vidarabine** inhibe l'ADN polymérase induite par le virus plus fortement que celle de l'organisme. Elle ne sert aujourd'hui qu'au traitement local des infections à virus herpès.



### A. Multiplication virale en prenant l'exemple du virus herpès et sites d'actions des composés antiviraux



### B. Antimétabolites virustatiques

**L'aciclovir (A)** possède parmi les antimétabolites le *plus haut degré de spécificité* et la meilleure tolérance, car son activation n'intervient que dans les cellules infectées où il inhibe essentiellement la synthèse d'ADN viral : 1. La première étape de phosphorylation est accomplie par une thymidine kinase qui n'est codée que par les virus herpès simplex et varicella zoster. 2. Compte tenu de la polarité du résidu acide phosphorique, l'aciclovir triphosphate ne passe pas à travers la membrane et s'accumule dans les cellules infectées. 3. L'aciclovir triphosphate est bien accepté comme substrat par l'ADN polymérase virale : il inhibe l'activité enzymatique et conduit après introduction dans l'ADN viral à une interruption des chaînes car il ne possède pas le groupement 3' OH du désoxyribose, nécessaire à l'accrochage d'un nouveau nucléotide. L'intérêt thérapeutique important de l'aciclovir se manifeste en particulier lors de graves infections par les virus herpès (encéphalite, infection généralisée) ou varicella zoster (par ex. zona). Dans ces cas, il sera administré par perfusion i.v. L'aciclovir peut également être utilisé par voie orale, mais l'absorption intestinale est incomplète (15-30 %). Il existe par ailleurs des formes topiques. Comme la synthèse d'ADN endogène n'est pas altérée on n'a pas à craindre d'aplasies médullaires.

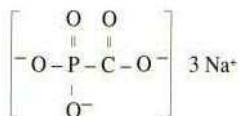
Le **ganciclovir** (voir formule p. 283) sert pour le traitement par perfusion d'infections sévères par des cytomégalo-virus (appartenant aussi au groupe des virus herpès). Le ganciclovir est moins bien supporté, et les leucopénies ou les thrombopénies ne sont pas rares.

La **zidovudine** (azidothymidine, **B**), ou plus exactement son triphosphate inhibe la transcriptase inverse. Cette enzyme est présente dans les virus HIV, responsables du SIDA, et transcrit d'abord dans les cellules infectées l'ARN viral en ADN. Cette substance est utilisée pour freiner la maladie ; une élimination des virus, c'est-à-dire une guérison, n'est pas possible. La tolérance n'est pas bonne (entre autres leu-

copénie). La *didanosine* et la *wlcitabine* agissent de la même manière mais présentent un autre spectre d'effets secondaires.

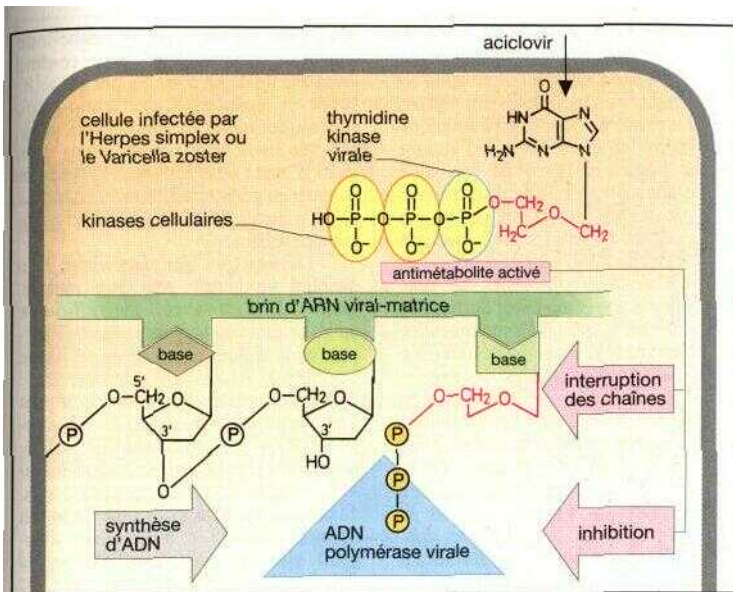
Le **saquinavir** inhibe la **protéase** du virus **HIV**. Cette enzyme découpe dans les particules virales nouvellement formées un précurseur protéique de grande taille en diverses protéines fonctionnelles parmi lesquelles la transcriptase inverse. Cette molécule en association avec d'autres virustatiques (trithérapie) a permis de diminuer la « charge virale » chez de nombreux patients.

Le **foscarnet** est un analogue d'un diphosphate.

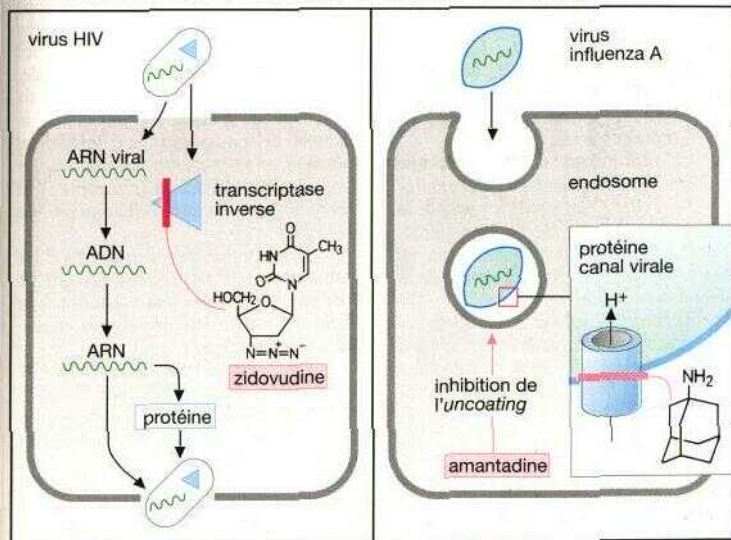


Comme le montre la figure en A, lors de l'introduction d'un **nucléotide** dans le brin d'ADN un **résidu diphosphate** sera éliminé. Le foscarnet inhibe l'ADN-polymérase en interagissant avec le site de fixation du groupement diphosphate sur l'enzyme. Indications : traitement systémique d'infections sévères à cytomégalo-virus chez des malades du SIDA, traitement local pour des infections à virus herpès.

**L'amantadine (C)** influence spécifiquement la multiplication des virus A de l'influenza (virus à ARN, responsables de la grippe). Ces virus seront capturés par endocytose. Il est nécessaire pour la libération de l'ARN viral que les protons contenus dans l'endosome pénètrent à l'intérieur du virus. L'amantadine bloque vraisemblablement un canal protéique présent dans l'enveloppe virale et par lequel les protons peuvent pénétrer dans le virus, bloquant ainsi le phénomène d'*uncoating*. Par ailleurs, l'amantadine inhibe la maturation virale. Elle est utilisée à titre préventif, mais doit si possible être prise avant l'apparition des symptômes. L'amantadine est également utilisée comme antiparkinsonien (p. 186).



A. Activation de l'aciclovir et inhibition de la synthèse d'ADN viral



B. Traitement du SIDA

C. Prévention contre le virus de la grippe

## Désinfectants

La **désinfection** est une inactivation ou une élimination des *germes pathogènes* (protozoaires, bactéries, champignons, virus) dans l'environnement de l'homme ou sur l'individu lui-même (on parle alors d'antiseptiques). Elle peut être réalisée par des moyens chimiques ou par des procédés physiques (non évoqués ici). La **stérilisation** est l'élimination de tous les germes pathogènes ou non, l'asepsie est une *diminution* du nombre de germes sur la peau ou les muqueuses.

Les produits pour la désinfection doivent si possible inactiver les germes pathogènes de façon *complète, rapide, et durable* et en même temps posséder une faible toxicité (faible toxicité systémique, bonne tolérance tissulaire, faible antigénicité) et ne pas altérer le matériel. Ces exigences se trouvent souvent en opposition avec les propriétés des substances. Dans le choix d'une substance il faut donc réaliser des compromis selon les buts recherchés.

Aujourd'hui, les **désinfectants** utilisés sont les oxydants, les produits halogènes ou libérant des halogènes, les alcools, les aldéhydes, les acides organiques, les phénols et les substances tensio-actives, hier on utilisait aussi les sels de métaux lourds.

Le **mécanisme d'action** est une dénaturation des protéines, une inhibition d'enzymes, une modification de la charge de surface ou une déshydratation. L'effet dépend de la concentration et, dans la plupart des cas, également de la durée d'application.

**Spectre d'action.** Les désinfectants inactivent les bactéries (bactéries Gram+ > bactéries Gram- > mycobactéries), moins bien leurs formes sporulées et seuls quelques-uns (formaldéhyde) sont virucides.

**Domaines d'application.** *Désinfection de la peau* : une diminution du nombre de germes est souhaitée lors d'une intervention chirurgicale ou d'une ponction de façon à diminuer le risque d'infection de la plaie. On utilisera les alcools (propanol 1 et 2, éthanol à 60-90 %), les composés libérant de l'iode

(PVP-iode = polyvinylpyrrolidone-iode à la place de la teinture d'iode, comme une sorte de dépôt pour le principe actif l'iode → rémanence), des tensio-actifs cationiques ou un mélange de ces composants. Ils doivent agir en moins d'un quart d'heure dans les zones de la peau pauvres en glandes sébacées et en moins de 10 minutes dans les parties riches en glandes sébacées.

*Désinfection des muqueuses* : la quantité de germe peut être réduite, même si c'est avec une efficacité moindre que sur la peau, avec le PVP-iode ou la chlorhexidine (durée d'action 2 minutes).

*Désinfection des plaies* : ceci peut être réalisé avec le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$  en solution à 0,3 - 1 %, action brève, bouillonnant au contact du sang et donc asséchant la plaie), avec du permanganate de potassium (solution aqueuse à 0,0015 %, légèrement astringent) ainsi qu'avec le PVP-iode, la chlorhexidine et les biguanides.

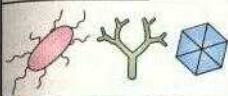

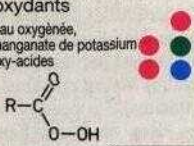
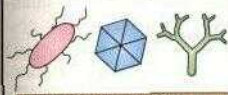





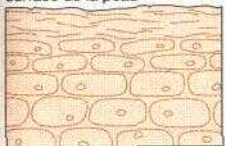


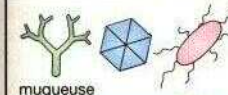

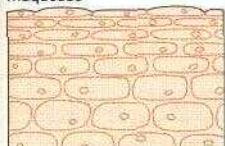



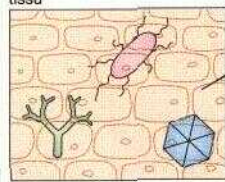

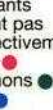


*Désinfection des mains par hygiène ou avant une opération* : la désinfection des mains est nécessaire après une éventuelle contamination (hygiène) ou avant une intervention chirurgicale. On se sert en premier lieu d'alcool mais également de mélanges d'alcools et de phénols, de tensio-actifs et d'acides. Le mélange avec d'autres substances allonge la durée d'action (rémanence) et diminue le caractère inflammable de l'alcool.

*Désinfection des instruments* : les instruments (en particulier ceux qui ne sont pas stérilisables à la vapeur ou à la chaleur) peuvent être désinfectés en utilisant des aldéhydes.

*Désinfection des surfaces* : elle s'effectue avec des aldéhydes en association à des tensio-actifs cationiques ou des oxydants, rarement avec des acides ou des bases.

*Désinfection des pièces* : l'air des pièces ainsi que les surfaces, dans la mesure où les microorganismes sont aisément accessibles, peuvent être désinfectés par vaporisation ou évaporation de formaldéhyde.



site d'action	exemple d'utilisation	principe actif
 matière inerte résistant aux moyens physiques ou chimiques	désinfection des sols ou des excréments 	1. oxydants ex. eau oxygénée, permanganate de potassium, peroxy-acides 
 matière inerte sensible à la chaleur, aux acides et à l'oxydation	désinfection des instruments 	2. halogènes chlore, hypochlorite de sodium, teinture d'iode 
 surface de la peau	désinfection de la peau régulière ex. mains 	3. alcools $R-OH$ ( $R=C_2-C_6$ ) ex. éthanol, isopropanol 
	désinfection locale 	4. aldéhyde ex. formaldéhyde, glutaraldéhyde 
 muqueuse	désinfection des muqueuses 	5. acides organiques ex. acide lactique
	désinfection des plaies 	6. phénols  non halogénés : ex. phénylphénol, eugénol, thymol halogénés : chlorméthylphénol 
tissu 	 les désinfectants ne permettent pas d'inhiber sélectivement les bactéries, les champignons ou les virus 	7. tensio-actifs, détergents cationiques ex. benzalkonium, chlorhexidine 
		8. sels de métaux lourds ex. borate de phénylmercure 

## A. Désinfectants



## Substances antiparasitaires (endo- et ectoparasites)

En particulier dans des conditions d'hygiène défavorables, l'homme peut être contaminé par des organismes pluricellulaires vivant en parasites (nommés ici parasites). La peau et les cheveux sont les sites où s'installent les ectoparasites par exemple les insectes, puces et poux, ou les araignées (arachnides) responsables de la gale. On utilise alors des insecticides ou des arachnicides. L'intestin ou d'autres organes internes peuvent être contaminés par des endoparasites. Ce sont des vers, contre lesquels sont dirigés des antihelminthiques.

### Antihelminthiques

Comme le montre le tableau ci-dessous, deux substances nouvelles, praziquantel et mébendazole, permettent le traitement de très nombreuses maladies provoquées par les vers. Les deux sont bien supportées par l'homme.

### Insecticides

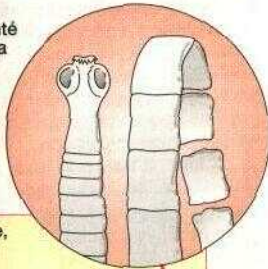
Tandis que dans la lutte contre les puces, le nettoyage des vêtements et des pièces est suffisant, les poux et les acariens seront éliminés chez les individus contaminés par l'utilisation d'insecticides.

**Chlorphénothane (DDT).** Il tue les insectes dès l'absorption de très faibles quantités de substance, par ex par contact de leurs pattes avec des surfaces traitées (insecticides de contact). La cause de la mort est une lésion du système nerveux accompagnée de crampes. Chez l'homme, le DDT agit comme un poison du système nerveux mais seulement après la prise de quantités très importantes. Le DDT est chimiquement stable et ne sera dégradé dans l'organisme et dans l'environnement qu'extrêmement lentement. La molécule très lipophile est stockée dans le tissu adipeux des organismes vivants. Le DDT répandu dans l'environnement comme pesticide peut s'accumuler de façon dangereuse au cours de la chaîne alimentaire. C'est pour cette raison que son utilisation est interdite dans de nombreux pays.

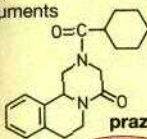
**Lindane.** C'est l'isomère -y, actif de l'hexachlorocyclohexane. Il agit également chez l'insecte comme neurotoxique (et dans certains cas chez l'homme). Après application locale, des irritations de la peau et des muqueuses sont possibles. Le lindane affecte également, outre les poux et les puces, les acariens vivant sur la peau (responsables de la gale). Le lindane est mieux dégradé que le DDT.

Traitement des maladies provoquées par les vers	
Vers (helminthes)	Traitement de choix
Vers plats (plathelminthes) Vers segmentés (cestodes) Vers non segmentés (trématodes) par ex. du genre schistosomes (responsables de la bilharziose)	Praziquantel Praziquantel
Vers ronds (nématodes) Asticots ( <i>Enterobius vermicularis</i> ou encore oxyure) Ascaride ( <i>Ascaris lumbricoïdes</i> ) Trichines ( <i>Trichinella spiralis</i> )	Mébendazole Mébendazole Mébendazole

vers  
segmenté  
ex. ténia

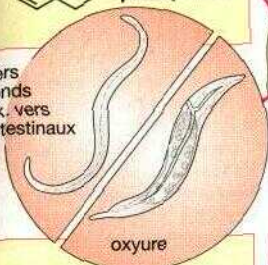


crampe,  
lésion  
des  
téguments

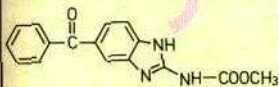


**praziquantel**

vers  
ronds  
ex. vers  
intestinaux

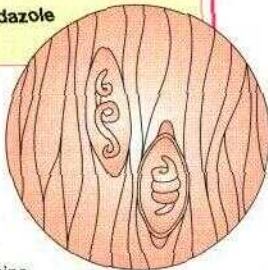


**oxyure**

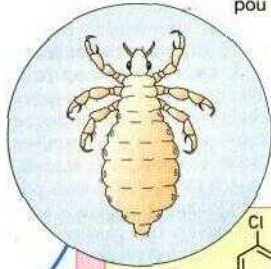


**mébendazole**

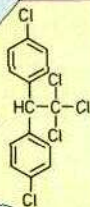
larves  
de trichine



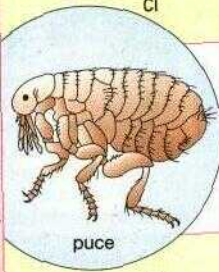
pou



**chlor-  
phénothane  
(DDT)**



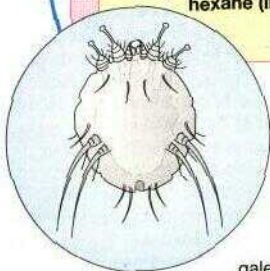
trouble du système nerveux, crampes, mort



**puce**



**hexachlorocyclo-  
hexane (lindane)**



**gale**

# A. Endo- et ectoparasites ; traitements

## Antimalariens

La malaria est provoquée par le Plasmodium, un organisme unicellulaire (protozoaire). L'agent pathogène est transporté chez l'homme sous forme de sporozoïtes lors de la piqure par un moustique anophèle contaminé (A). Les sporozoïtes pénètrent dans les cellules du foie et se développent en schizontes (schizontes primaires). Ceux-ci donnent naissance à de nombreux mérozoïtes qui passent dans le sang. Ce cycle pré-érythrocytaire est asymptomatique. Dans le sang, ces parasites envahissent les érythrocytes (cycle érythrocytaire). Les mérozoïtes formés seront libérés en même temps par les érythrocytes contaminés : lyse des érythrocytes avec accès de fièvre. De nouveau les érythrocytes seront infectés. La durée de développement du parasite conditionne le temps avant l'apparition d'un nouvel accès de fièvre. Dans le cas de Plasmodium (P.) vivax et de P. ovale, les sporozoïtes hépatiques peuvent également donner des hypnozoïtes qui subsisteront sous cette forme pendant des mois et des années avant de parvenir au stade schizonte.

Les différentes formes de développement du parasite peuvent être selon les cas éliminées par diverses substances. On connaît le mécanisme d'action de certaines d'entre elles : la *chloroquine* et la *quinine* s'accumulent dans les vacuoles digestives acides du schizonte sanguin et inhibent une enzyme qui en temps normal polymérise les groupements hèmes libérés à partir de l'hémoglobine, qui sinon sont toxiques pour le parasite. La *pyriméthamine* inhibe la *dihydrofolate* réductase (p. 270) du protozoaire. Le *proguanil* donne naissance à un composé actif appartenant à la même famille que la pyriméthamine. Le sulfamide, *sulfadoxine* inhibe la synthèse de l'acide *dihydrofolique* (p. 270).

Pour le choix d'une substance, il faut tenir compte de la tolérance et des phénomènes de résistance.

**Tolérance.** C'est la quinine, le premier produit antimalarien utilisé, qui a la fenêtre thérapeutique la plus étroite. Les composés récents sont tous bien supportés.

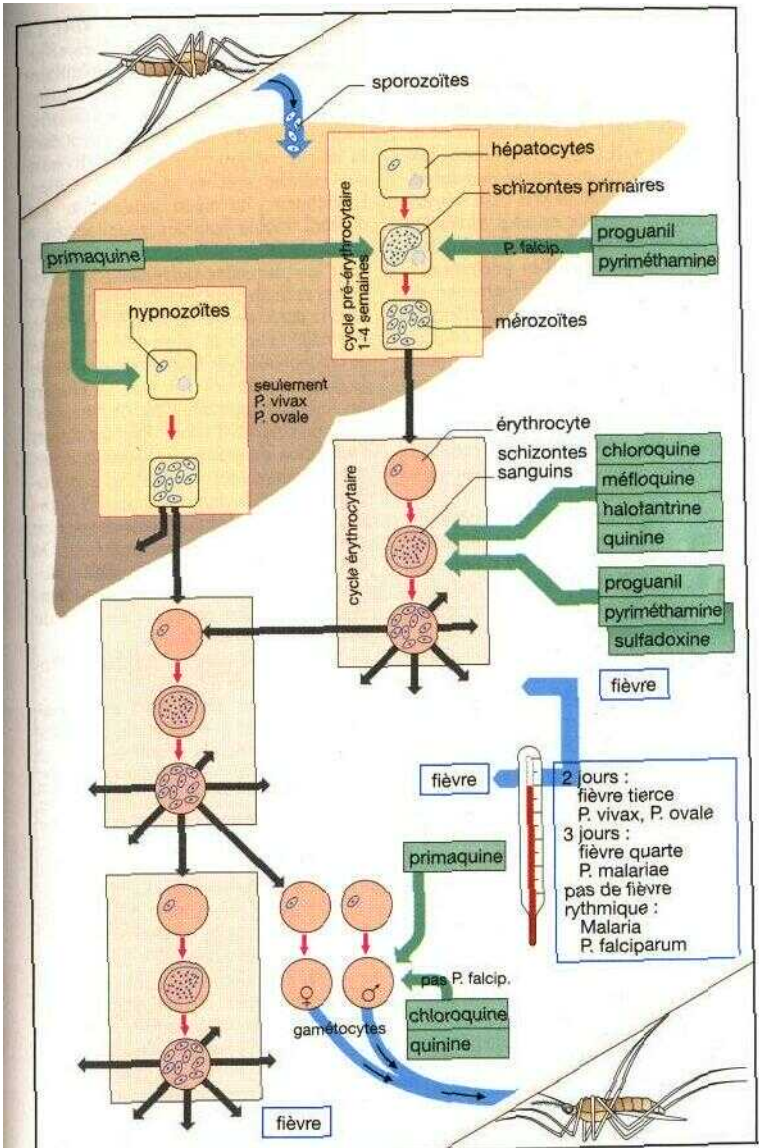
C'est en particulier chez *P. falciparum*, responsable des formes les plus

dangereuses de malaria, qu'on observe le **développement de formes résistantes**. La fréquence d'apparition de souches résistantes augmente avec la fréquence d'utilisation d'une substance. Une résistance peut apparaître contre la chloroquine et également contre l'association pyriméthamine-sulfadoxine.

**Choix d'une substance pour la prophylaxie antimalarienne.** La prise continue de substances antimalariennes durant un séjour dans les zones présentant un danger de malaria constitue la meilleure protection contre le développement de la maladie mais cependant pas contre l'infection. La *primaquine* pourrait certes agir contre les schizontes primaires de tous les types de Plasmodium ; elle n'est cependant pas utilisée pour une prophylaxie à long terme à cause d'une tolérance peu satisfaisante lors d'une administration de longue durée et du danger de développement d'une résistance (c'est le seul moyen contre les schizontes secondaires de *P. ovale* et *P. vivax*). Pour la prévention, on utilise plutôt les substances contre les schizontes sanguins. Le produit de choix est la *chloroquine*. A cause de sa persistance dans le plasma (t 1/2 plasmatique 3 jours ou plus), une prise hebdomadaire est suffisante. Dans les régions où sévissent des formes résistantes, on utilisera comme alternative la *méfloquine*, le *proguanil* ainsi que le cas échéant la *doxycycline*, une tétracycline. Les produits contre les schizontes sanguins ne bloquent pas l'atteinte asymptomatique du foie, mais seulement l'infection des érythrocytes responsable des symptômes de la maladie (traitement suppressif). Contre la persistance éventuelle de parasites dans le foie, il est nécessaire de prendre de la primaquine pendant deux semaines après la fin du séjour en zone malarique.

Il est très important à titre prophylactique de se protéger des piqûres de moustique : moustiquaire, vêtements recouvrant la peau...

Pour le **traitement** on utilise en principe les mêmes produits ainsi que la quinine et l'*halofantrine* contre les schizontes sanguins, et la combinaison *pyriméthamine* et *sulfadoxine* pour les automédications initiales.



A. Malaria : phases de développement du parasite chez l'homme ; possibilités de traitement

## Substances contre les tumeurs malignes

Une tumeur (néoplasme) se compose de cellules qui se multiplient sans tenir compte du « plan de développement de l'organisme ». Il s'agit d'une tumeur maligne (cancer) lorsque le tissu tumoral pénètre en le détruisant dans le tissu sain environnant et que les cellules tumorales disséminées peuvent former dans d'autres organes des tumeurs filles (métastases). Une guérison nécessite l'élimination de toutes les cellules malignes (traitement curatif). Si cela n'est pas possible, on peut chercher à freiner leur croissance pour prolonger la vie du malade ou améliorer sa qualité de vie (traitement palliatif). La difficulté des traitements médicamenteux est que les cellules malignes font partie de l'organisme et ne présentent aucune propriété métabolique particulière.

**Cytostatiques (A).** Ce sont des substances lésant les cellules (cytotoxiques), qui touchent en particulier les cellules en voie de division (mitose). Les cellules malignes se divisant rapidement seront ainsi lésées de façon préférentielle. L'altération des phénomènes de division cellulaire peut non seulement ralentir la prolifération des cellules malignes, mais également déclencher un processus d'apoptose (suicide des cellules touchées). Les tissus avec un vitesse de division plus faible, comme les tissus sains, demeurent pratiquement intacts. Ceci est également valable pour les tumeurs malignes formées de cellules différenciées se divisant rarement. Quelques tissus sains ont cependant, de façon physiologique, une fréquence de division élevée. Par la force des choses, un traitement cytotatique endommage également ces tissus. Ceci a pour conséquence les **effets secondaires typiques suivants** :

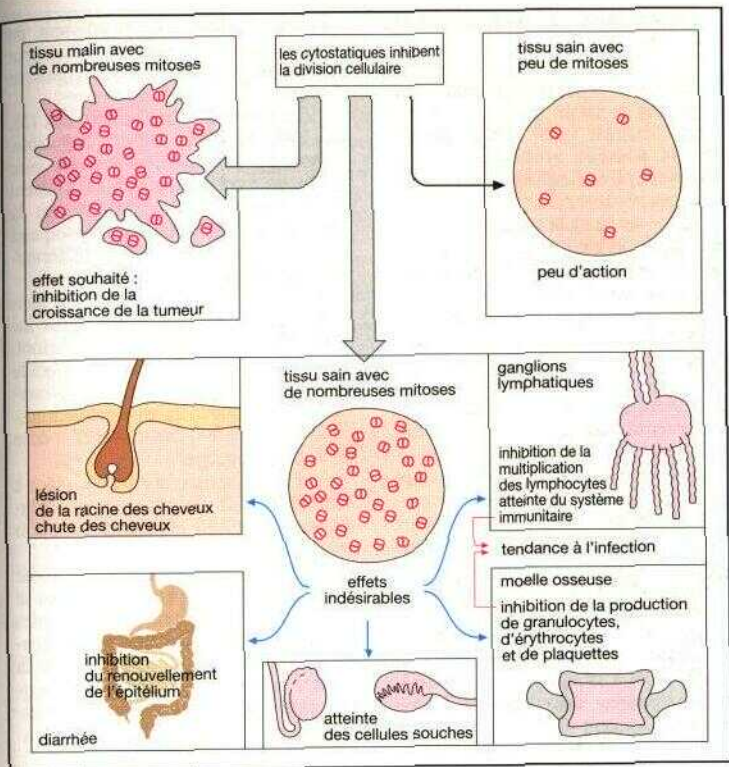
La chute des cheveux se produit par suite d'une atteinte des cellules des follicules pileux ; les troubles digestifs, par exemple diarrhées, proviennent d'un renouvellement insuffisant des cellules de l'épithélium intestinal, qui ne vivent que quelques jours ; nausées et vomissements sont dus à une stimulation des chémoré-

cepteurs de l'area postrema (p. 324). La tendance à l'infection est liée à un affaiblissement du système immunitaire (p. 296). Par ailleurs, les Cytostatiques provoquent une *dépression médullaire*. La production des cellules sanguines dans la moelle est précédée par une division des cellules souches et de leurs filles. L'inhibition de cette production est d'abord visible pour les granulocytes à courte durée de vie (neutropénie), ensuite pour les plaquettes sanguines (thrombopénie) et finalement pour les érythrocytes dont la durée de vie est longue (anémie). *Infertilité* : elle peut se produire par suite de la suppression de la spermatogenèse ou de la maturation des ovocytes. La plupart des Cytostatiques affectent le métabolisme de l'ADN. Il existe donc un danger d'altération du patrimoine génétique des cellules saines (*effet mutagène*). Des leucémies qui se déclarent des années après un traitement cytotatique peuvent en être une conséquence (*effet carcinogène*). On peut également craindre des malformations du fœtus lorsque des agents Cytostatiques doivent être employés en cours de grossesse (*effet tératogène*).

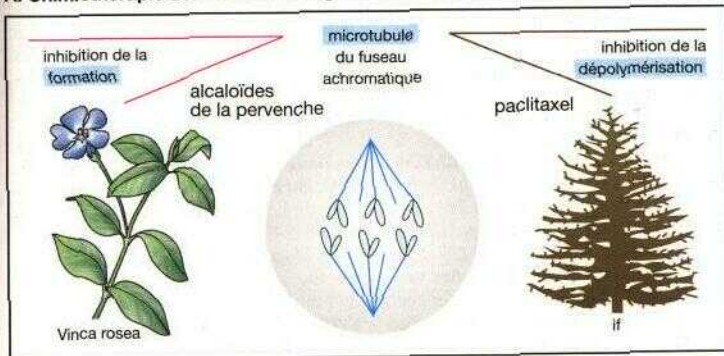
Les Cytostatiques possèdent différents **mécanismes d'action**.

**Altérations du fuseau achromatique (B).** Avant que la cellule ne se divise, les chromosomes dédoublés vont se séparer à l'aide du fuseau achromatique. Les substances appelées *poisons du fuseau* bloquent cet événement (voir entre autres colchicine, p. 310). Les microtubules constituent un élément fondamental de ce fuseau achromatique. La vincristine et la vinblastine proviennent d'une plante perenne, vinca rosea, et sont donc nommées vinca-alcaloïdes. Elles inhibent la formation des microtubules. Un effet secondaire particulier est une altération du système nerveux (phénomènes de transport axonal dépendants des microtubules).

Le *paclitaxel* (taxol) provient des feuilles de l'if. Il inhibe la dépolymérisation des microtubules et aboutit à la formation de microtubules atypiques. Le *docetaxel* est un dérivé semi-synthétique du taxol.



### A. Chimiothérapie des tumeurs malignes : effets principaux et secondaires



### B. Cytostatiques : inhibition des mitoses par les alcaloïdes de la pervenche et le paclitaxel (taxol)



**Inhibition de la synthèse d'ARN et d'ADN (A).** La mitose est précédée par un doublement des chromosomes (synthèse d'ADN) et par une augmentation de la synthèse protéique (synthèse d'ARN). L'ADN existant (gris) sert de matrice pour la nouvelle synthèse d'ADN et d'ARN (en bleu). L'inhibition de ces synthèses est possible par :

**Une lésion de la matrice (1) : cyto-statiques alkylants.** Ce sont des molécules réactives qui forment, via leur résidu alkyle, des liaisons covalentes avec l'ADN. Par exemple, l'azote libéré par l'élimination d'un atome de chlore peut former un pont entre les deux brins d'ADN. La lecture correcte de l'information génétique n'est plus possible. Parmi les agents alkylants, on trouve : *chlorambucil*, *melphalan*, *thiotepa*, *cyclophosphamide* (p. 315), *ifosfamide*, *busulfan*, *lomustine*. Les effets secondaires propres sont : des lésions pulmonaires (busulfan), lésion de l'épithélium de la vessie (cyclophosphamide) que l'on peut éviter en prenant du Mesna (mercapto 2 éthane suifonate de sodium). Le *cisplatine* et le *carboplatine* forment également une liaison (mais pas d'alkylation) avec les brins d'ADN. Les **antibiotiques cytostatiques** s'insèrent dans la double hélice d'ADN. Ceci peut aboutir à une cassure des brins (par ex. dans le cas de la bléomycine). Les antibiotiques de type *anthracyclines*, *daunorubicine* et *adriamycine* (*doxorubicine*) peuvent provoquer comme effet secondaire particulier une lésion du muscle cardiaque. La bléomycine peut entraîner une fibrose pulmonaire.

Les **épipodophyllotoxines**, *étoposide* et *téniposide* interfèrent avec la topoAsomérase II, qui en temps ordinaire coupe les brins d'ADN, les déroule et les referme ; en inhibant cette fermeture, ces composés induisent des coupures dans les brins d'ADN.

**Inhibition de la synthèse des nucléotides (2).** L'acide tétrahydrofolique (THF) est indispensable à la synthèse des bases puriques ainsi que de la thymidine. Il provient de l'acide folique, entre autres, sous l'action de la dihydrofolate réductase (p. 270). Le *méthotrexate*, un analogue de l'acide folique, inhibe l'activité de l'en-

zyme. Les cellules s'appauvrissent en THF. L'effet de ces antimétabolites peut être inhibé en présence d'acide folinique (5 formyl THF ; leucovorine).

**Insertion de faux nucléotides (3).** Des bases modifiées (*6-mercaptopurine*, *5 fluorouracile*) ou des nucléosides avec des sucres modifiés (*cytarabine*) agissent comme antimétabolites. Ils inhibent la synthèse d'ADN/ARN ou provoquent juste après leur incorporation, la formation d'acides nucléiques modifiés.

La 6-mercaptopurine se forme dans l'organisme à partir d'un précurseur inactif *Yawthioprine* (p. 37). L'allopurinol, un inhibiteur de la formation d'acide urique inhibe la dégradation de la 6-mercaptopurine, si bien qu'en cas d'administration simultanée il faut diminuer la dose de 6-mercaptopurine.

Il est aussi souvent possible, grâce à une association de cytostatiques d'atteindre un meilleur effet avec des effets secondaires plus faibles.

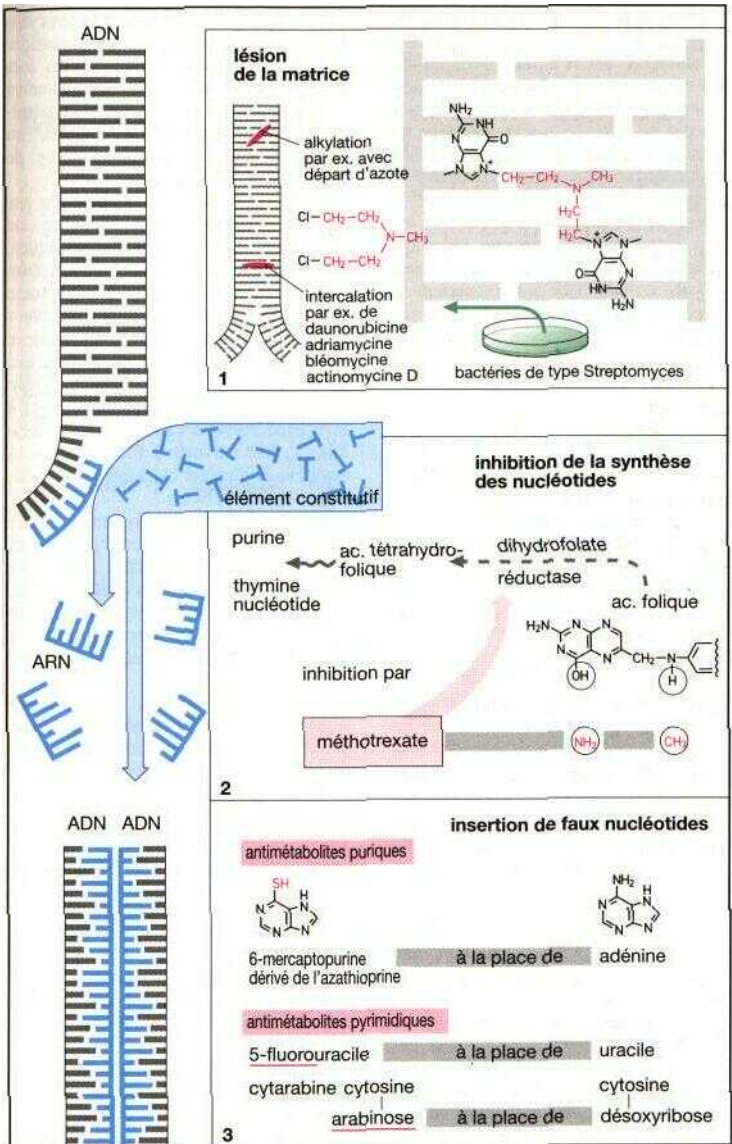
Après un succès initial, l'activité des produits peut disparaître parce que se développent dans la tumeur des cellules résistantes. Il existe différents **mécanismes de résistance** : diminution de la capture cellulaire, par exemple diminution de la synthèse des protéines de transport qui sont indispensables à la pénétration du méthotrexate dans les cellules.

**Augmentation d'un système d'excrétion** : par ex. synthèse de la glycoprotéine P qui permet le transport hors des cellules de l'anthracycline, des alcaloïdes de la pervenche, des épipodophyllotoxines et du paclitaxel (*multi-drug résistance*, expression du gène *mdr-1*).

**Diminution de l'activation d'une « prodrogue »**, par exemple de la cytarabine, qui est toxique sous forme de cytarabine triphosphate synthétisée dans la cellule.

**Modification du site d'action**, par ex. augmentation de la synthèse de la dihydrofolate réductase pour compenser l'effet du méthotrexate.

**Réparation des lésions**, par ex. augmentation de l'efficacité des enzymes de réparation de l'ADN en présence de cisplatine.



A. Cytostatiques : alkylants et antibiotiques cytotatiques (1), inhibiteurs de la synthèse de l'acide tétrahydrofolique (2), antimétabolites (3)

## Inhibition des réactions immunitaires

L'inhibition des réactions immunitaires est nécessaire lors de *transplantations d'organes* pour éviter le rejet ou dans le cas des *maladies auto-immunes*. Une immunosuppression entraîne cependant un risque de *baisse des défenses* contre les agents infectieux et à long terme un *danger de développement de cancers*.

Une **réaction inimmunc** spécifique débute par l'association d'un antigène sur certains lymphocytes qui comportent les récepteurs appropriés. Les lymphocytes B reconnaissent directement les structures superficielles de l'antigène au moyen de récepteurs présents sur leur membrane, qui sont voisins des anticorps synthétisés ensuite. Les lymphocytes T ont besoin d'une présentation des structures antigéniques à la surface de macrophages ou d'autres cellules à l'aide du MHC (complexe majeur d'histocompatibilité, *major histocompatibility complex*), pour pouvoir reconnaître ces antigènes grâce aux récepteurs T. Proches de ceux-ci on trouve les complexes CD3, ainsi que CD4 (pour les cellules T auxiliaires, « helper ») ou CD8 (pour les cellules T cytotoxiques). Les protéines CD participent à l'interaction avec le MHC. À côté de la reconnaissance de l'antigène, la stimulation par des médiateurs de type cytokine est indispensable à l'activation des lymphocytes. L'interleukine 1 est formée par les macrophages et différentes interleukines, dont l'interleukine 2, par les cellules T auxiliaires. Les lymphocytes spécifiques d'un antigène se multiplient et la défense immunitaire se met en route.

**I. Interférence avec la reconnaissance de l'antigène.** L'anticorps anti CD3 est un anticorps monoclonal dirigé contre le CD3 de souris, qui interfère avec la reconnaissance de l'antigène par les lymphocytes T (administration lors des crises de rejet) (*nnironionah CD3*).

**II. Inhibition de la formation des cytokines.** Les **glucocorticoïdes** modulent l'expression de nombreux gènes. C'est ainsi que sera par ex. inhibée la synthèse d'IL-1 et d'IL-2, ce qui permet de comprendre la suppression des réactions immunitaires dépendantes des cellules T. À côté de cela, les glucocorticoïdes inter-

fèrent en de nombreux sites avec les cytokines et les médiateurs de l'inflammation. Les glucocorticoïdes seront utilisés lors des transplantations, dans les maladies auto-immunes et allergiques. Leur administration systémique est associée au danger d'apparition d'un syndrome de Cushing iatrogène (p. 246).

La **cyclosporine A** est produite par des champignons et se compose de 11 acides aminés, en partie atypiques. Après administration orale, l'absorption peut en effet être incomplète. Elle s'associe dans les lymphocytes T à un récepteur cytosolique (cyclophiline). Le complexe ainsi formé inhibe l'enzyme calcineurine. Cette enzyme (phosphatase) joue un rôle clef dans les événements qui conduisent à la reconnaissance des antigènes par les cellules T. Elle participe à l'induction de la synthèse de diverses cytokines et en particulier de l'interleukine 2.

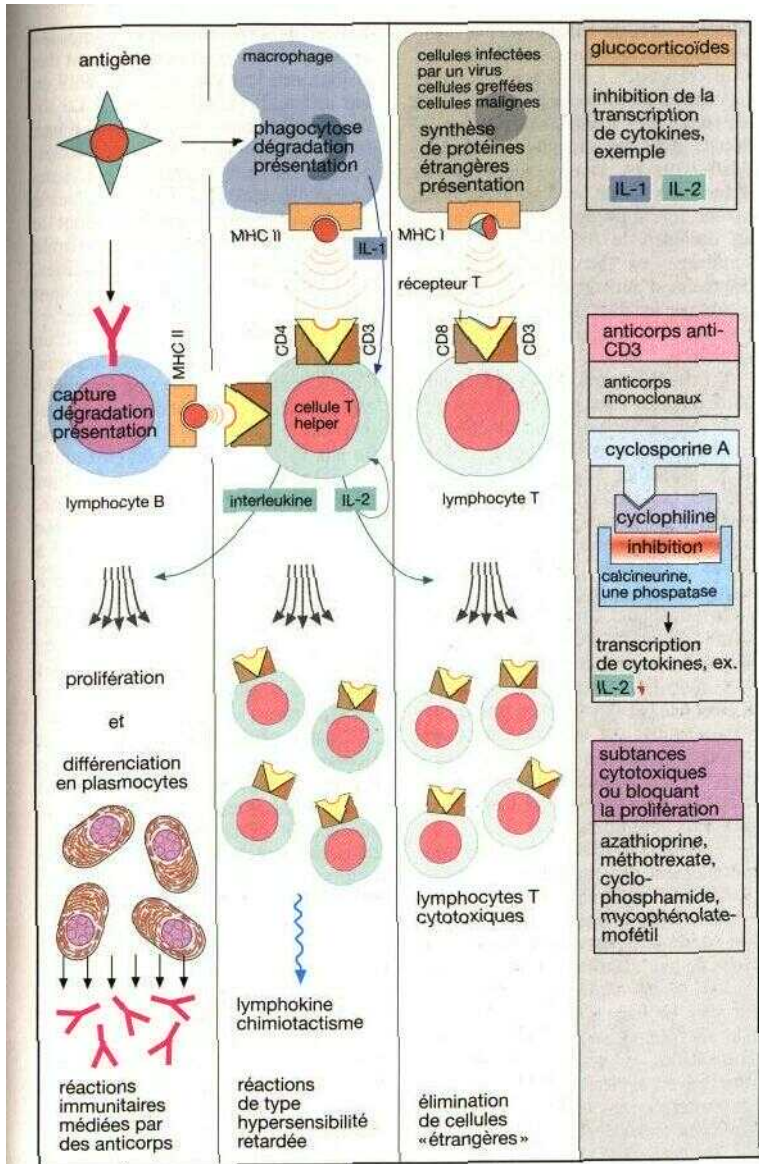
L'évolution des transplantations repose principalement aujourd'hui sur l'administration de cyclosporine. L'effet secondaire majeure est une altération rénale.

Le *tacrolimus* est issu d'un champignon de la famille des streptomycètes, il a les mêmes propriétés pharmacologiques que la cyclosporine.

**III. Perturbations du métabolisme cellulaire par des inhibiteurs de la prolifération cellulaire.** Certains agents cytostatiques sont également utilisés comme immunosuppresseurs, à des doses plus faibles que celles utilisées pour le traitement des cancers. Par ex. l'*azathioprine*, le *méthotrexate* et le *cyclophosphamide* (p. 294). L'effet antiprolifératif n'est pas spécifique des lymphocytes et touche aussi bien les cellules B que les différentes cellules T.

Le *mycophénolate mofétil* agit plus spécifiquement sur les lymphocytes que sur les autres cellules. Il inhibe l'inosine monophosphate déshydrogénase qui est en particulier nécessaire à la synthèse des purines dans les cellules lymphoïdes. Il est utilisé dans les réactions de rejet aigu.

**IV. Immunsérum anti-cellules T.** Il est obtenu chez l'animal après immunisation avec des lymphocytes T humains. Les anticorps s'associent aux cellules T et les lèsent ; la préparation sert à l'atténuation des réactions de rejet.



A. Réactions immunitaires et immunosuppresseurs

## Moyens de lutte contre les empoisonnements, antidotes

Les moyens utilisés pour lutter contre les surdosages médicamenteux ont été décrits dans les chapitres correspondants : par ex. la physostigmine lors d'une intoxication par l'atropine, la naloxone lors d'un empoisonnement par les opioïdes, le flumazénil lors d'un surdosage en benzodiazépines, des fragments d'anticorps pour une intoxication par les digitaliques, la N-acétylcystéine pour une dose trop forte de paracétamol.

Les **chélatants** (A) servent d'antidotes dans les intoxications par les métaux lourds. Ils ont pour fonction de complexer les ions métalliques et donc de les détoxifier. Lorsque l'on parle de chélates (du grec *chele* : désignant les pinces d'un crustacé) on désigne un complexe formé entre un ion métallique et des substances qui peuvent en de nombreux sites établir une liaison avec l'ion métallique. Compte tenu de leur affinité de liaison élevée, les chélatants attirent à eux les ions métalliques présents dans l'organisme. Les chélatants ne sont pas toxiques et sont principalement éliminés par les reins ; ils maintiennent également l'ion métallique sous forme liée dans l'urine concentrée et le plus souvent acide et l'entraînent ainsi vers l'élimination.

Le **Na<sub>2</sub> Ca-EDTA** est utilisé pour le traitement des empoisonnements au plomb. Cet antidote peut ne pas traverser les membranes cellulaires et doit être administré par voie parentérale. A cause de leur affinité de liaison élevée, les ions plomb déplacent le calcium de ses sites de liaison. Le chélate contenant du plomb sera éliminé par les reins. Parmi les effets secondaires le principal est la néphrotoxicité. Le **Na<sub>3</sub> Ca pentetate** : est un complexe du diéthylènetriaminopenta-acétate (DTPA) qui sert d'antidote dans les empoisonnements au plomb ou par d'autres métaux lourds.

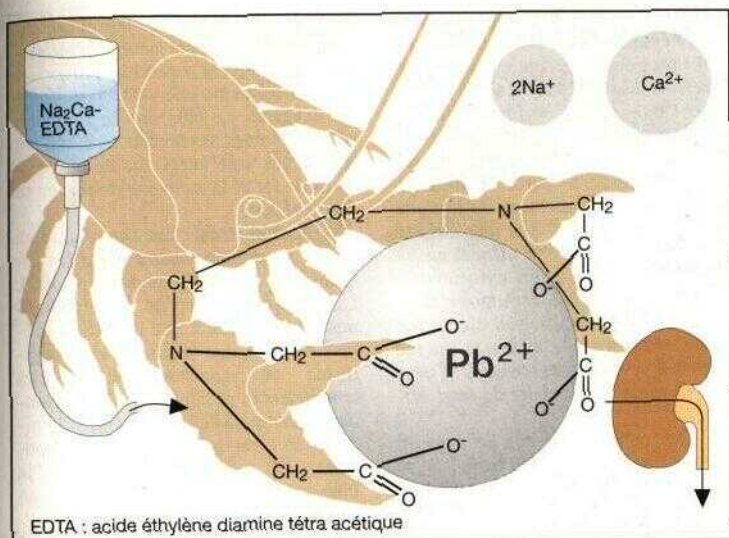
Le **dimercaprol** a été développé durant la Seconde Guerre mondiale

comme antidote contre des composés organiques de l'arsenic provoquant des lésions cutanées (B). Il est capable de lier différents ions métalliques. Le dimercaprol se présente sous forme d'une substance visqueuse, aisément décomposable qui sera injecté en i.m. sous forme d'une solution huileuse. L'acide **dimercaptopropanesulfonate** dont le sel sodique permet l'administration orale a une structure et une fonction voisines. Les effets secondaires possibles sont fièvre, frissons et réactions cutanées.

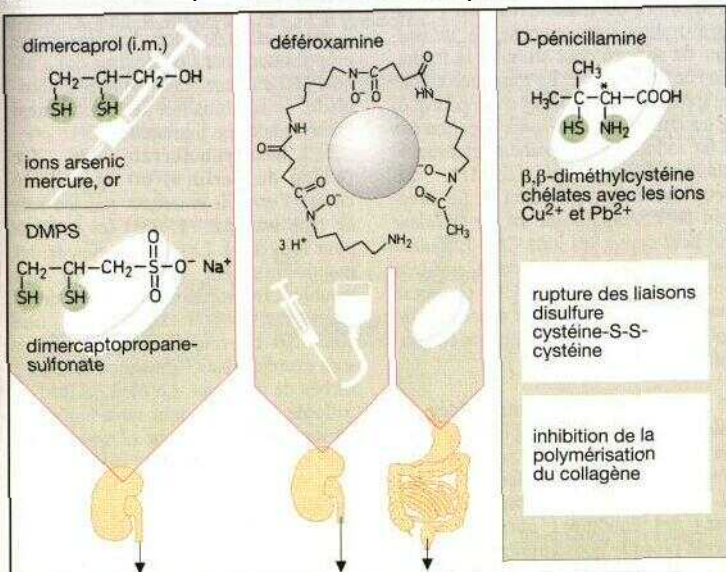
La **déféroxamine** provient d'un champignon, *Streptomyces pilosus*. Cette substance présente une forte affinité pour le fer, mais ne dissocie cependant pas le fer associé à l'hémoglobine ou aux cytochromes. La déféroxamine est mal absorbée après prise orale. Pour pouvoir éliminer le fer de l'organisme, l'antidote doit être administré par voie parentérale. La prise orale sert juste à diminuer l'absorption de fer intestinale.

Il faut noter que la saignée, le moyen le plus puissant qui soit pour diminuer le fer de l'organisme, ne doit cependant pas être envisagée dans les conditions de surcharge en fer associées à une anémie.

La **D-pénicillamine** peut stimuler l'élimination des ions cuivre (maladie de Wilson) et celle des ions plomb. On peut l'administrer par voie orale. Il existe pour ce composé deux indications supplémentaires : dans le cas de cystinurie avec tendances à la formation de calculs de cystine dans les voies urinaires basses, elle inhibe la formation de cystine en formant avec la cystéine un disulfide très soluble ; dans le cas de polyarthrite elle peut être utilisée comme traitement de fond. Le fait que la D-pénicillamine réagisse avec les aldéhydes et inhibe ainsi la polymérisation du collagène, peut être une des explications de son action thérapeutique. Les effets secondaires sont des lésions de la peau (entre autres diminution de la résistance mécanique avec une tendance à la formation de vergetures), lésions rénales, dépression médullaire et altérations du goût.



### A. Formation de complexes entre l'EDTA et les ions plomb



### B. Agents chélatants



**Antidotes contre l'empoisonnement par le cyanure (A).** Les ions cyanure (CN-) parviennent essentiellement dans l'organisme sous forme d'acide ; celui-ci peut être inspiré, se former dans le suc gastrique acide à partir de sels de cyanure ou être libéré dans le tractus gastro-intestinal à partir d'amandes amères. 50 mg seulement de cyanure peuvent être mortels. Les ions CN- se lient avec une très forte affinité au fer trivalent. Au niveau des cytochromes oxydases de la chaîne respiratoire, cette fixation bloque l'utilisation d'oxygène ce qui provoque une asphyxie interne avec des érythrocytes chargés d'oxygène (couleur rouge claire du sang veineux).

Des petites quantités de cyanure peuvent être transformées dans l'organisme en thiocyanate relativement peu toxique sous l'action de la « rhodanide synthétase » (thiosulfate-sulfotransférase, déjà présente dans le foie). Les possibilités de **traitement** sont : l'administration intraveineuse de *thiosulfate* de sodium pour stimuler la formation de thiocyanate. La mise en route de ce traitement est lente et c'est pourquoi le traitement de choix est l'injection i.v. d'un inducteur de méthémoglobine le *diméthylaminophénol* (DMAP), qui peut convertir rapidement le fer divalent de l'hémoglobine en fer trivalent qui peut capter les ions CN-. *L'hydroxycobalamine* est également un très bon antidote, car l'ion CN- s'associe avec une forte affinité sur son atome de cobalt central formant la cyanocobalamine.

**Chlorure de tlonium (bleu de toluidine).** Si le fer de l'hémoglobine est sous forme trivalente, on obtient la méthémoglobine de couleur brune qui ne permet pas le transport d'oxygène. Dans des conditions normales, il se forme presque constamment de la méthémoglobine qui est cependant réduite sous l'action de la glucose 6-phosphate

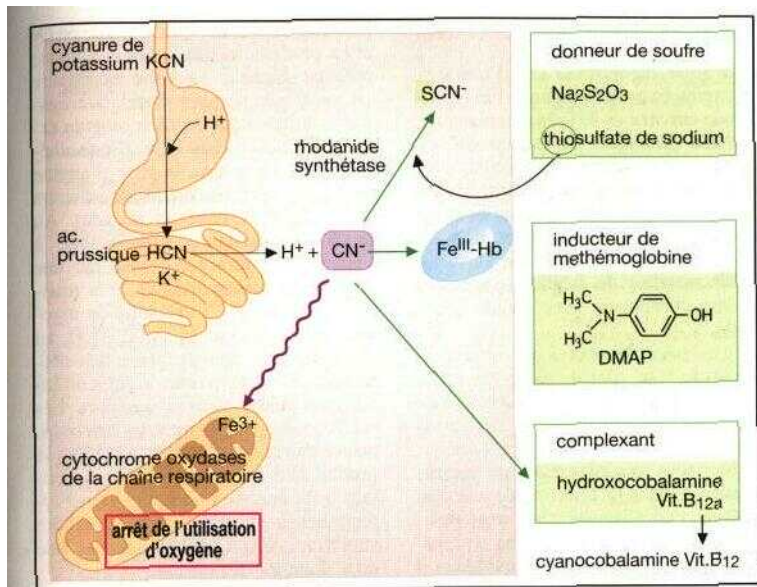
déshydrogénase. Les substances qui stimulent la formation de méthémoglobine (B), peuvent cependant provoquer dans l'organisme une carence mortelle en oxygène. Le chlorure de tlonium est un colorant oxydoréducteur, qui est injecté par voie intraveineuse et transforme le fer de la méthémoglobine en sa forme réduite.

**L'obidoxime** est un antidote contre un empoisonnement par les insecticides organophosphorés (p. 102). La phosphorylation de l'acétylcholinestérase conduit à une inhibition irréversible et à une surcharge de l'organisme en neurotransmetteur. Les conséquences possibles sont une stimulation anormale des effets sympathomimétiques ainsi qu'un blocage ganglionnaire et une altération de la transmission neuromusculaire avec un blocage respiratoire périphérique.

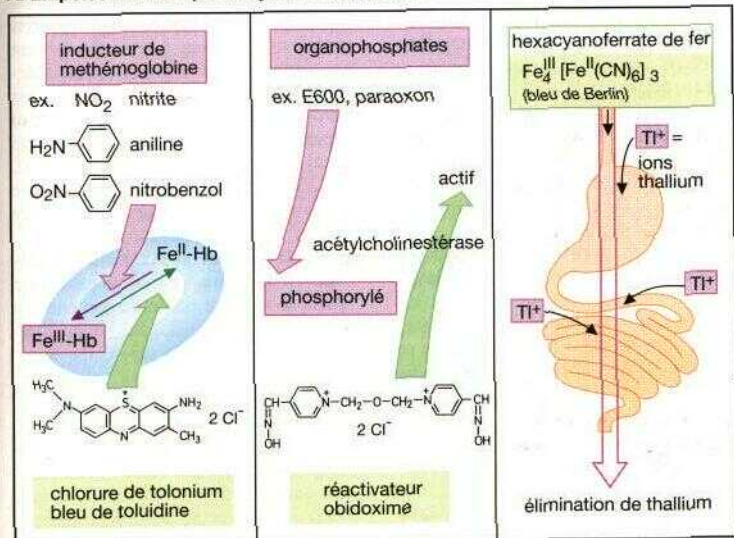
Les bases du traitement sont :

1. protection des récepteurs muscariniques par l'atropine à forte dose, et
2. réactivation de l'acétylcholinestérase empoisonnée par l'obidoxime qui s'associe à l'enzyme, capte le résidu phosphate, se solubilise et débarrasse ainsi l'enzyme de son inhibiteur.

**L'hexacyanoferrate de fer (« bleu de Berlin »)** est un antidote contre l'empoisonnement par les sels de thallium (par ex. dans les poisons pour rongeurs). Les symptômes de cet empoisonnement sont d'abord des troubles intestinaux puis des dommages nerveux et cérébraux et une chute des cheveux. Les ions thallium sont excrétés dans l'intestin mais réabsorbés de nouveau. Le bleu de Berlin, colloïde insoluble non absorbable lie les ions thallium. Il sera administré par voie orale pour bloquer l'absorption des ions thallium immédiatement après la prise du poison ou pour capter les ions thallium déversés dans l'intestin lors d'une surcharge en thallium déjà établie et permettre ainsi leur élimination.



### A. Empoisonnement par le cyanure et antidotes



### B. Poisons et antidotes

## Angine de poitrine

L'attaque douloureuse lors d'une crise d'angine de poitrine indique l'existence d'une *carence en oxygène* au niveau du muscle cardiaque. Le manque d'oxygène est en général la conséquence d'une irrigation sanguine insuffisante (*ischémie*) due à un rétrécissement des artères coronaires. Celui-ci est dû :

- principalement à une **altération athéromateuse** de la paroi vasculaire (*coronarosclérose* avec angine d'effort),

- très rarement à un rétrécissement de type spasme dans une artère coronaire morphologiquement saine (*spasme coronaire* avec angine survenant au repos),

- plus fréquemment à un spasme coronaire dans une portion de vaisseau présentant des lésions athéromateuses.

Le *but du traitement* est d'empêcher l'état de carence en oxygène et également d'augmenter l'irrigation sanguine (apport en oxygène) ou de diminuer le besoin en oxygène.

**Paramètres gouvernant l'apport en oxygène.** La force motrice du flux sanguin est la *différence de pression* entre le début des artères coronaires (*pression aortique*) et l'embouchure des veines coronaires (*pression dans l'oreillette droite*). Une résistance s'oppose à l'*écoulement du sang*. Elle se compose de trois paramètres.

1. En temps normal, le *diamètre des gros vaisseaux coronaires* est suffisamment important pour qu'ils ne participent pas de façon notable à la résistance à l'écoulement. En cas d'athérome ou de spasme coronarien, c'est à ce niveau que réside l'obstacle pathologique à l'écoulement. L'artériosclérose coronarienne, fréquente, ne peut pas être influencée par des moyens pharmacologiques, le spasme coronaire, plus rare, peut être éliminé par des vasodilatateurs convenables (nitrate, nifédipine).

2. Le *diamètre des vaisseaux résistifs artériolaires* régle l'irrigation sanguine dans le lit vasculaire coronarien. Le diamètre des artérioles est fixé en

fonction du contenu du myocarde en O<sub>2</sub> et en produits métaboliques et s'ajuste automatiquement au débit nécessaire (B, sujet bien portant). Cette *autorégulation métabolique du débit sanguin* explique pourquoi, dans le cas d'une athérosclérose coronaire, la crise d'angine de poitrine se produit d'abord au cours d'un effort (B, chez un malade). Au repos, la résistance pathologique à l'écoulement sera compensée par une diminution correspondante de la résistance artériolaire : l'irrigation du myocarde est suffisante. En cas d'effort, un élargissement supplémentaire des artérioles n'est plus possible, le débit est insuffisant et la douleur se manifeste. Les médicaments qui dilatent les artérioles ne présentent pas d'intérêt : au repos, se produit dans la zone du territoire vasculaire sain une stase sanguine (*steal effect*) liée à une dilatation artériolaire superflue, ce qui peut déclencher une crise d'angine de poitrine.

3. La pression interne des tissus, la tension des parois, dépend des capillaires. Pendant la contraction systolique des muscles, on aboutit à un arrêt du flux sanguin ; celui-ci se produit principalement pendant la diastole. La *tension des parois pendant la diastole* (pré-charge) dépend de la pression et du volume avec lequel le ventricule sera rempli. Les nitrates abaissent cette composante de la résistance à l'écoulement en diminuant l'apport de sang au cœur.

**Paramètres gouvernant les besoins en oxygène.** Le muscle cardiaque utilise la majeure partie de son énergie pour la contraction. Le besoin en oxygène augmente en même temps que :

1. la *fréquence cardiaque*, 1. la *vitesse de contraction*, 3. la *tension de la paroi développée* pendant la systole (*post-charge*) ; celle-ci dépend du volume de remplissage du ventricule et de la pression qui doit être atteinte durant la systole. Avec une augmentation de la résistance périphérique, la pression aortique augmente et par là même la résistance à l'éjection. Les (3-bloquants, les antagonistes calciques ainsi que les nitrates (p. 304) diminuent les besoins en oxygène.



## Anti-angineux

Les substances appartenant aux trois groupes dont les propriétés pharmacologiques ont déjà été présentées en détail dans d'autres pages peuvent être utilisées comme anti-angineux : ce sont les nitrates organiques (p. 120), les antagonistes calciques (p. 122), et les P-bloquants (p. 92 et suivantes).

Les **nitrates organiques** (A) augmentent le débit sanguin ou l'apport en oxygène. Grâce à la diminution de l'apport de sang veineux au cœur, la tension de la paroi pendant la diastole (précharge) diminue. Ainsi réussit-on, en utilisant les nitrates, à diminuer la résistance à l'écoulement même en cas d'une angine de poitrine due à une athérosclérose coronaire. En cas d'angine de poitrine avec spasme coronaire, l'action vasodilatatrice sur les artères entraîne une disparition du spasme et une normalisation du débit. Le besoin en oxygène décroît à cause de la diminution des deux paramètres qui gouvernent la tension systolique (postcharge) : le volume de remplissage du ventricule et la pression dans l'aorte.

**Antagonistes calciques** (B). Ils réduisent le besoin en oxygène en diminuant la pression aortique, qui est l'un des composants de la post-charge.

La *nifédipine*, une dihydropyridine, n'a pratiquement aucun effet cardiodépresseur : elle peut provoquer une tachycardie réflexe avec une augmentation du besoin en oxygène. Les substances amphiphiles cationiques, *vérapamil* et *diltiazem* sont cardiodépresseurs. La diminution de la fréquence cardiaque et de la force de contraction entraîne d'un côté la réduction du besoin en oxygène mais peut, d'un autre côté, altérer de façon dangereuse la fonction cardiaque par une bradycardie, un bloc AV ou une insuffisance de contraction. Dans les angines coronaires spastiques, les antagonistes calciques peuvent abolir le spasme et améliorer le débit sanguin.

**$\beta$ -Bloquants** (C). Ils protègent le cœur contre une stimulation sympathique consommant de l'oxygène en bloquant une augmentation de fréquence ou de vitesse de contraction médiée par les récepteurs.

## Utilisation des anti-angineux (D).

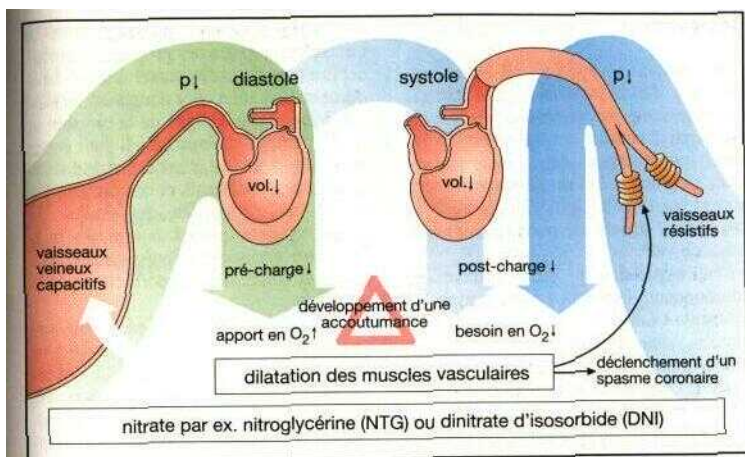
Les substances qui ne sont pas cardiodépresseurs et qui peuvent être prises rapidement servent au **traitement des crises**. Le moyen de choix est la nitroglycérine (NTG, 0,8-2,4 mg en sublingual ; début de l'action en 1 à 2 minutes, durée environ 30 min.). Le dinitrate d'isosorbide (DNI) peut être également utilisé (5 à 10 mg, sublingual) ; en comparaison de la NTG, son action est un peu retardée mais dure plus longtemps. Finalement, la nifédipine peut également convenir (5 à 20 mg, en cassant la capsule et en avalant son contenu).

Les nitrates conviennent, sous certaines conditions, à la **prévention des accès** tout au long de la journée ; ainsi pour éviter le développement d'une accoutumance aux *nitrates*, il paraît judicieux d'instituer une pause d'environ 12 heures dans l'administration. Pour pouvoir prévenir durant toute la durée l'apparition d'une crise, on peut donner le matin et à midi par exemple du *DNI* (par ex. 60 mg sous forme retard) ou son métabolite le *mononitrate d'isosorbide*. À cause de son élimination présystémique dans le foie, la *NTG* convient peu pour une administration orale. L'apport continu de NTG au moyen d'un emplâtre cutané n'apparaît pas, non plus, réellement recommandable à cause du développement d'une accoutumance. Dans le cas de la *nifédipine*, le risque d'une accoutumance est nettement plus faible, mais elle présente des limitations d'emploi.

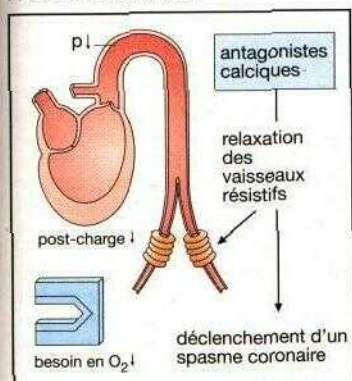
Lors du choix d'un *antagoniste calcique*, il faut faire attention aux effets différents de la nifédipine ou du vérapamil et du diltiazem sur les performances cardiaques (voir ci-dessus).

Lorsque l'on donne un  *$\beta$ -bloquant*, il faut également penser à la limitation des performances cardiaques qui découle de l'inhibition du sympathique. À cause du blocage des récepteurs  $\beta_2$ , vasodilatateurs, on ne peut pas exclure la possibilité qu'un vasospasme puisse se produire plus facilement. Une monothérapie par les  *$\beta$ -bloquants* ne sera recommandée que dans les cas de sclérose coronaire mais pas dans les angines spastiques.

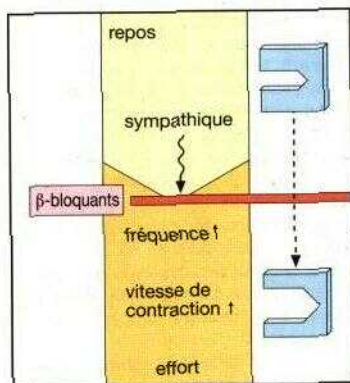




### A. Action des nitrates



### B. Action des antagonistes calciques



### C. Action des β-bloquants

angine de poitrine	
avec athérosclérose	spasme coronaire
traitement d'une crise	NTG, DNI nifédipine
prévention d'une crise	nitrate de longue durée β-bloquants antagonistes calciques

### D. Les différents anti-angineux et leurs domaines d'application



## Hypertension et antihypertenseurs

Une hypertension artérielle (pression sanguine élevée) ne modifie en général pas l'état de santé des patients atteints mais provoque cependant à long terme des lésions vasculaires et des maladies associées (A). Le traitement antihypertenseur a pour but d'éviter le développement de ces lésions et donc de normaliser l'espérance de vie.

L'hypertension est rarement la conséquence d'une autre maladie (exemple : tumeur sécrétant des catécholamines, phéochromocytomes) ; dans la plupart des cas son origine n'est pas détectable : **hypertension essentielle**. Si on ne parvient pas à l'aide d'une **réduction du poids** et d'une **alimentation pauvre en sel** à une réduction suffisante de la tension, il faut alors utiliser des anti-hypertenseurs. En principe, une diminution du débit cardiaque ou des résistances périphériques peut conduire à une diminution de la pression sanguine (p. 308, paramètres gouvernant la pression sanguine). Différentes substances agissent sur l'un de ces paramètres ou sur les deux. Pour arriver à un schéma thérapeutique convenable, on tiendra compte de l'efficacité et de la tolérance des produits. Le choix d'une substance donnée est pris sur la base d'une réflexion concernant le rapport risque/efficacité des différentes substances utilisables et en tenant compte du cas de chaque patient.

Pour les substances utilisées en **monothérapie**, il faut par exemple envisager les P-bloquants (p. 92), us sont tout à fait recommandés en cas d'hypertension chez un adulte jeune avec une tachycardie et un débit cardiaque élevé ; en cas de tendance au bronchospasme, les P-bloquants même cardiosélectifs (pi) sont contre-indiqués. Les diurétiques thiazidiques (p. 160) conviendront bien dans le cas d'une hypertension associée à une insuffisance cardiaque mais ne seront pas adaptés au cas d'une tendance à l'hypokaliémie. S'il existe à côté de l'hypertension une angine de poitrine, le choix tombera plutôt sur un diurétique que sur un p-bloquant ou un antagoniste calcique (p. 122). Dans le cas des antagonistes calciques, il faut souli-

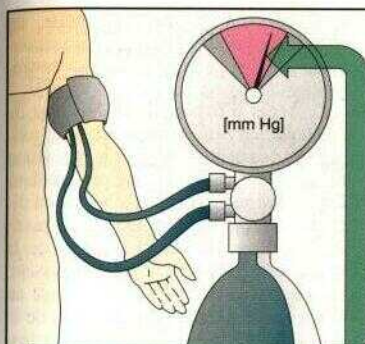
gner que le vérapamil, au contraire de la nifédipine présente des propriétés cardiodépresseives. Il faudra penser à un ai-bloquant en particulier chez des patients ayant une hyperplasie bénigne de la prostate et des difficultés de miction. Il faut noter que jusqu'à présent, c'est seulement dans le cas des P-bloquants et des diurétiques qu'ont été entreprises des études de grande ampleur qui ont montré une relation entre la baisse de la pression artérielle et une diminution de la morbidité et de la mortalité.

En **traitement combiné**, il faut surtout définir quels sont les produits qui se complètent de façon judicieuse. En association avec un p-bloquant (bradycardie, cardiodépresseion par blocage sympathique) la nifédipine convient bien (tachycardie réflexe), mais un autre antagoniste calcique, le vérapamil (bradycardie, cardiodépresseion) n'est pas adapté. Une monothérapie avec les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (p. 124) conduit chez environ 50 % des patients à une diminution suffisante de la pression artérielle ; en combinaison avec un diurétique (thiazidique, p. 156) ce pourcentage atteint 90 %. Lors de l'administration d'un vasodilatateur, la dihydralazine ou le minoxidil (p. 118), les P-bloquants servent à empêcher une tachycardie réflexe, les diurétiques inhibent la rétention de fluide.

L'arrêt brutal d'un traitement continu peut entraîner une élévation de la pression sanguine à un niveau supérieur à celui de la pression avant traitement.

**Médicaments pour le traitement d'une crise hypertensive.** Ce sont la nifédipine (capsules cassées entre les dents ou avalées) la nitroglycérine (sublinguale), la clonidine (per os ou i.v., p. 96) la dihydralazine (i.v.) le diazoxid (i.v., p. 118), le nitroprussiate de sodium (perfusion, p. 120). C'est seulement en cas de phéochromocytome qu'est indiqué l'a-bloquant non sélectif phentolamine (P. 90).

**Antihypertenseurs utilisés durant la grossesse.** Ce sont les p-bloquants cardiosélectifs (Pi), l'a-méthyl-DOPA (p. 96), en cas d'éclampsie (élévation massive de la pression artérielle avec symptômes centraux) la dihydralazine (en perfusion i.v.).

**hypertension**

pression systolique &gt; 160 mm Hg

pression diastolique &gt; 90 mm Hg

**maladies associées :**

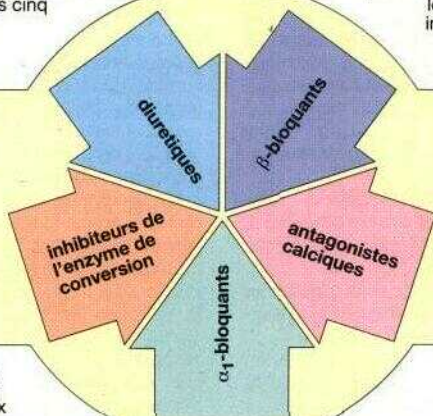
insuffisance cardiaque, athérosclérose des vaisseaux coronaires, angine de poitrine, infarctus, arythmies, athérosclérose des vaisseaux cérébraux, accident vasculaire, hémorragie, athérosclérose des artères rénales, insuffisance rénale

diminution de l'espérance de vie

**traitement antihypertenseur**

en premier lieu monothérapie avec une substance de l'un des cinq groupes

pour le choix d'un produit prendre en compte les données individuelles du patient



en cas de traitement infructueux

ou

choisir une substance d'un autre groupe

employer en association une substance d'un autre groupe

dans les cas sévères, composés pouvant être utilisés en association

résérpine

agonistes  $\alpha_2$ -centraux, ex. clonidine

vasodilatateurs ex. dihydralazine minoxidil

**A. Hypertension artérielle et possibilités de traitement médicamenteux**

## Différentes formes d'hypotension et leur traitement médicamenteux

85 % du volume sanguin sont localisés dans le système vasculaire veineux ; à cause de la faible pression qui y règne (pression moyenne environ 15 mmHg), on parle de *système basse pression*. Les 15 % restants remplissent le lit artériel que l'on nomme système haute pression à cause de la pression élevée (environ 100 mmHg). La pression sanguine dans le système artériel est la force motrice pour l'irrigation des organes et des tissus. Le sang déversé par ce système s'accumule dans le système basse pression et est repompé par le cœur dans le système haute pression.

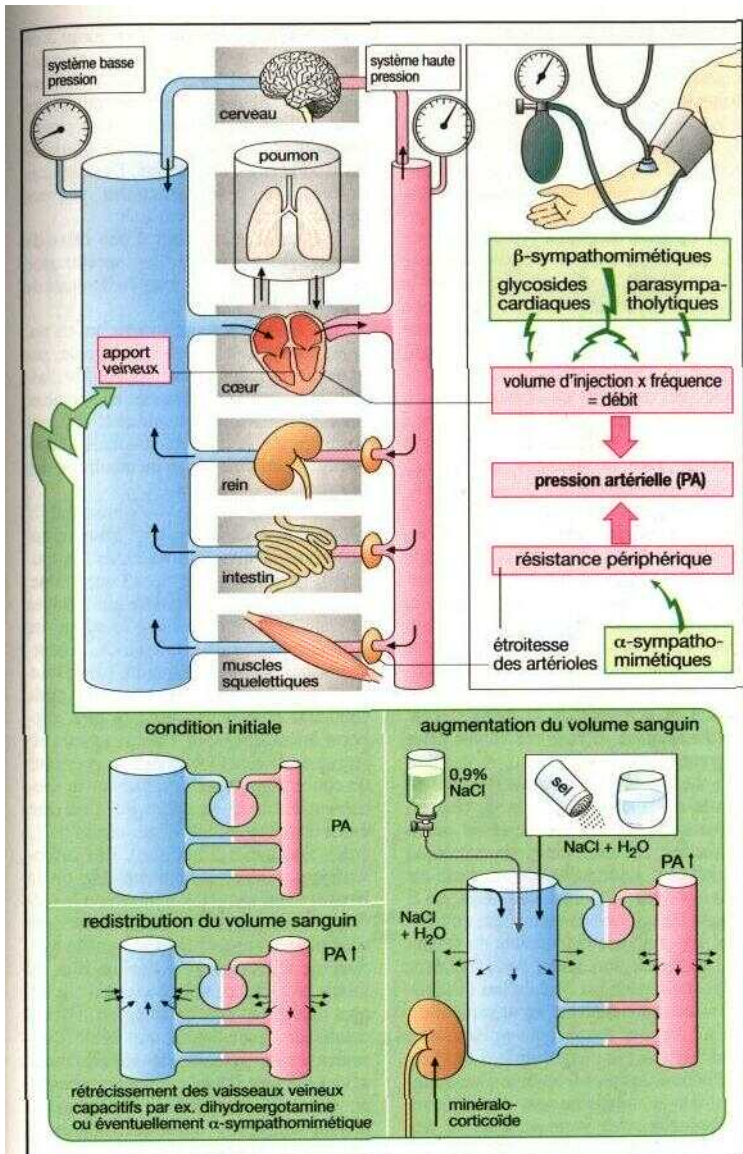
La pression artérielle (en abrégé PA) dépend : 1. de la quantité de sang « injectée » par le cœur dans le système haute pression, par unité de temps. Le débit cardiaque est fonction du volume d'éjection c'est-à-dire du volume sanguin propulsé à chaque battement cardiaque, et de la fréquence cardiaque ; le volume d'éjection est entre autres conditionné par le retour veineux, 2. de la résistance contre laquelle l'écoulement du sang doit lutter, c'est-à-dire de la résistance périphérique ou de l'étroitesse des artérioles.

**Baisse prolongée de la pression artérielle** (PA syst. demeurant < 105 mmHg). *L'hypotonie essentielle primaire* n'a dans la plupart des cas aucun caractère maladif. Si des symptômes tels que fatigue et étourdissements surviennent, on doit recommander un entraînement du système circulatoire plutôt que des médicaments.

*L'hypotension secondaire* est la conséquence d'une maladie sous-jacente et c'est elle qu'il convient de traiter. Si le volume d'éjection est faible par suite d'une insuffisance cardiaque, un glycoside cardiaque pourra augmenter la force de contraction et le volume d'éjection. Si la diminution du volume d'éjection est la conséquence d'un volume sanguin insuffisant, on pourra y remédier en cas de perte de sang par une solution remplaçant le plasma, en cas de carence en aldostérone par l'administration d'un minéralo-

corticoïde. En cas de bradycardie, un agent parasympatholytique (ou un stimulateur cardiaque) pourra stimuler la fréquence cardiaque.

**Accès d'hypotension. Troubles de la régulation orthostatique.** Lors du passage de la position couchée à la position debout (orthostase), le sang présent dans le système basse pression s'écoule en direction des pieds, parce que sous le poids de la colonne de sang les veines de la moitié inférieure du corps s'élargissent. La chute du volume d'éjection est en partie compensée par une élévation de la fréquence cardiaque. La diminution restante du débit cardiaque peut être équilibrée par une élévation des résistances périphériques, de sorte que la pression artérielle et l'irrigation sanguine soient maintenues. Une altération de la régulation orthostatique se produit lorsque la contre-régulation n'est pas suffisante : la pression sanguine chute, l'irrigation du cerveau décroît et apparaissent en conséquence des malaises tels des étourdissements, « tout devient noir devant les yeux », ou même des pertes de conscience. Dans la *forme sympathotonique*, les réflexes sympathiques agissent de façon accrue (augmentation plus importante de la fréquence cardiaque et de la résistance périphérique, c'est-à-dire de la PA diast.) et ne peuvent donc compenser la réduction de l'apport veineux. En termes de prévention, l'utilisation de sympathomimétiques ne présente donc que peu d'intérêt. L'important serait d'abord un entraînement du système cardio-vasculaire. Par voie médicamenteuse, l'augmentation de l'apport veineux est possible de deux façons. Une augmentation de l'apport de sel de cuisine accroît les réserves d'eau et de sel et par là même le volume sanguin (contre-indications : par exemple hypertension et insuffisance cardiaque). Une constriction des vaisseaux veineux capacitifs peut être déclenchée par la dihydroergotamine. Il reste à déterminer dans quelle mesure cet effet ne peut pas également être atteint sur le plan thérapeutique par un ci-sympathomimétique. Dans la *forme asympathomimétique*, très rare, les sympathomimétiques sont par contre certainement recommandés.



A. Possibilités d'augmenter une tension artérielle trop faible

## La goutte et son traitement

L'origine de la goutte, une maladie métabolique, est une élévation de la concentration sanguine en acide urique, le produit de dégradation des purines (**hyperuricémie**). Par accès, se produit une précipitation de cristaux d'urate de sodium dans les tissus.

La **crise de goutte** typique consiste en une inflammation très douloureuse du gros orteil et des articulations de la cheville. L'inflammation se développe d'abord à cause des efforts de l'organisme pour se débarrasser des cristaux par phagocytose (1-4). Les granulocytes neutrophiles enveloppent les cristaux grâce à leurs mouvements amiboïdes et les capturent (2). La vacuole de phagocytose fusionne avec un lysosome (3). Les enzymes lysosomiales ne peuvent cependant pas détruire l'urate de sodium. Si les cristaux se déplacent au cours de mouvements amiboïdes ultérieurs, la membrane des phagolysosomes se rompt. Les enzymes se répandent dans le granulocyte, le détruisent et lèsent le tissu environnant. Des médiateurs inflammatoires comme par exemple les prostaglandines sont libérés (4). Des granulocytes attirés s'accumulent et périssent de la même façon. L'inflammation se renforce et une crise de goutte se déclenche.

Le but du **traitement de la crise de goutte** est d'interrompre la réaction inflammatoire. Le remède de choix est la **colchicine**, un alcaloïde de la colchique (*Colchicum autumnale*). Ce composé est connu comme un poison du fuseau, car il bloque les mitoses en métaphase en inhibant les protéines contractiles du fuseau achromatique. Son action dans les crises de goutte repose sur l'inhibition des protéines contractiles dans les neutrophiles, ce qui bloque leurs mouvements amiboïdes et donc la phagocytose. Les *effets secondaires* les plus fréquents d'un *traitement* par la colchicine sont des douleurs abdominales, des vomissements et des diarrhées, correspondant tout à fait à l'inhibition des mitoses dans l'épithélium de l'estomac et de l'intestin, qui se divise très rapidement en temps normal. La colchicine est principalement administrée

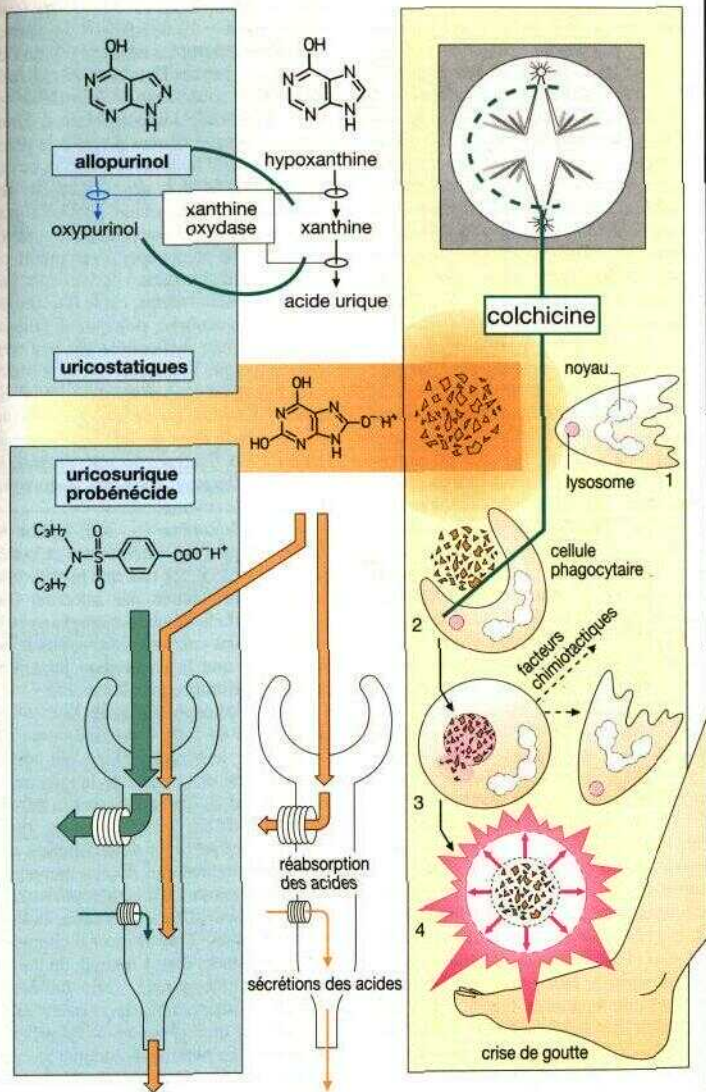
par voie orale (0,5 mg/h par ex. jusqu'à ce que les douleurs cèdent ou qu'apparaissent des troubles gastro-intestinaux ; dose maximale 10 mg). Une crise de goutte peut également être traitée avec des anti-inflammatoires tels que ex. l'**indométaciné** ou la **phénylbutazone**. Dans les cas sévères, les **glucocorticoïdes** peuvent également être prescrits.

Pour la **prévention d'une crise de goutte**, il faut ramener la concentration d'acide urique dans le sang en dessous de 6 mg/100 ml.

**Régime** : les aliments riches en purine (noyaux cellulaires) sont à éviter, par exemple les abats. Le lait, les produits laitiers et les œufs sont pauvres en purine et sont recommandés. Le café et le thé sont autorisés car la caféine, une méthylxanthine, ne participe pas au métabolisme des purines.

**Uricostatiques** : ils diminuent la production d'acide urique. L'**allopurinol** et son métabolite, l'alloxanthine (oxypurinol), qui s'accumule dans l'organisme, inhibent la xanthine oxydase qui catalyse la transformation de l'hypoxanthine en xanthine puis en acide urique. Ces précurseurs sont facilement éliminés par le rein. L'allopurinol est administré par voie orale (300-800 mg/jour). Il est très bien supporté à l'exception de rares réactions allergiques et constitue le moyen **préventif** de choix. Au début du traitement se produisent des crises de goutte que l'on peut éviter en donnant en même temps de la colchicine (0,5-1,5 mg/jour). Les **uricosuriques** comme le **probenécide** ou la **henzbromarone** (100 mg/jour) ou la sulfapyrazone stimulent l'élimination rénale d'acide urique. Ils occupent le système de réabsorption des acides dans le tubule proximal de sorte que celui-ci n'est plus disponible pour le transport d'acide urique. En cas de dosage trop faible, c'est seulement le système de sécrétion des acides qui sera inhibé car il a une activité de transport plus faible ; l'élimination d'acide urique est alors interrompue et une crise de goutte est possible. Chez les patients avec des calculs dans les voies urinaires, les uricosuriques sont contre-indiqués.





A. La goutte et son traitement



## Ostéoporose

L'ostéoporose correspond à une diminution de la masse osseuse (« fonte osseuse »), qui touche de la même manière la trame de l'os et les substances minérales. On aboutit à un tassement des vertèbres avec des douleurs osseuses, un dos rond et un raccourcissement du tronc. Le col du fémur et le radius distal sont fréquemment atteints par des fractures. La base de cette fonte osseuse est un déplacement de l'équilibre entre synthèse osseuse par les ostéoblastes et dégradation osseuse par les ostéoclastes, en direction de la dégradation. **Classification :** *ostéoporose idiopathique* : type 1 : chez les femmes atteignant la ménopause ; type 2 : chez les hommes et les femmes vers 70 ans. *Ostéoporose secondaire* comme conséquence de maladies sous-jacentes (maladie de Cushing par ex.) ou provoquées par des médicaments (par ex. glucocorticoïdes ou traitement chronique à l'héparine). Dans ce cas, l'origine peut en être éliminée.

### Ostéoporose post-ménopause.

Après la ménopause se déclenche une poussée de dégradations. Plus la masse osseuse de départ est faible et plus tôt on atteindra une proportion de perte osseuse qui déclenchera les douleurs.

**Les facteurs de risques** sont : une ménopause précoce, une activité physique insuffisante, le tabagisme ou l'abus d'alcool, un poids insuffisant ou une nourriture pauvre en calcium.

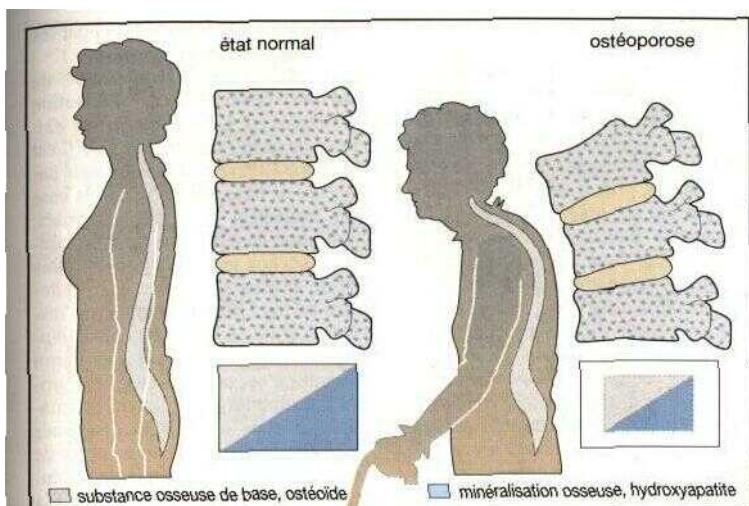
**Prévention.** La poussée de dégradations osseuses après la ménopause peut être empêchée par l'administration d'œstrogènes. On utilisera souvent des œstrogènes conjugués (p. 252). Comme le traitement par les œstrogènes seuls augmente le risque d'un cancer de l'endomètre, on doit administrer en même temps des *progestatifs* comme par ex. dans le cas d'une contraception orale combinée (exception, après une hystérectomie). Durant ce traitement, les règles sont maintenues. A la différence de ce que l'on observe pour la contraception orale, le risque de troubles thromboemboliques n'est pas augmenté mais plutôt diminué. L'apport hormonal peut se poursuivre pendant 10 ans et plus.

L'apport quotidien de **calcium** doit représenter 1 g/jour avant la ménopause (correspondant à ~ 1 l de lait) et 1,5 g après.

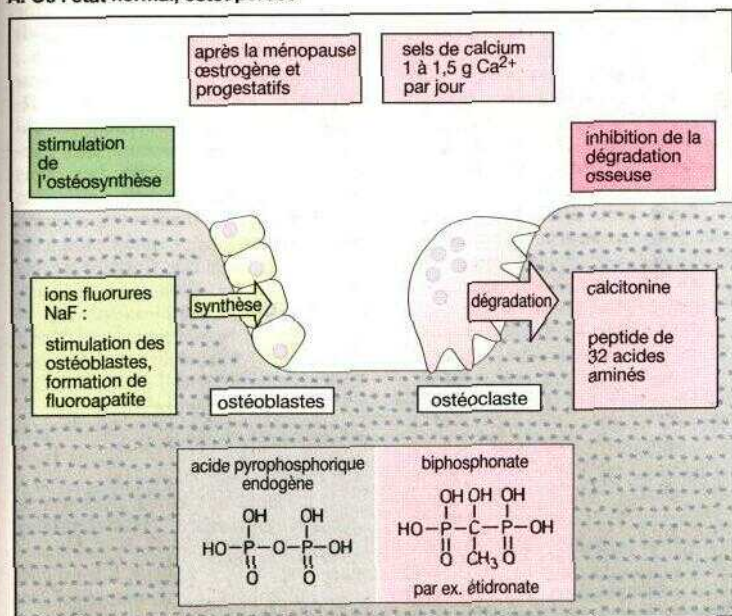
**Traitement.** La néosynthèse de l'os sera induite par des **fluorures** administrés par exemple sous forme de *fluorure de sodium*. Il stimule les ostéoblastes. Dans l'hydroxyapatite, il sera inséré à la place du groupement hydroxyle (p. 263), ce qui rend plus difficile la dégradation par les ostéoclastes. Pour garantir la minéralisation de l'ostéoïde nouvellement synthétisé il faut se préoccuper d'un apport en calcium suffisant mais cela ne doit pas être fait en même temps, car le fluorure de calcium non absorbé, précipite déjà dans l'intestin. Cette difficulté n'est pas rencontrée lorsque le fluorure est administré sous forme de *monofluorophosphate de sodium*. Comme on ne sait pas encore avec certitude dans quelles conditions la tendance aux fractures décroît, l'administration de fluorure n'est pas encore un traitement de routine.

La **calcitonine** (p. 262) inhibe le fonctionnement des ostéoclastes et la dégradation de l'os. En tant que peptide elle doit être administrée par injection (ou également via la muqueuse nasale en pulvérisation). La calcitonine de saumon est plus active que la calcitonine humaine, car elle est éliminée plus lentement.

Les **biphosphonates** ont une structure voisine de celle d'un composant de l'organisme, le pyrophosphate, qui inhibe la dissolution et la perte de la substance minérale des os. Ils ralentissent la dégradation des os par les ostéoclastes, mais également en partie la minéralisation osseuse. Les indications de ces composés sont : la dégradation osseuse provoquée par une tumeur, l'hypercalcémie, la maladie de Paget. Lors d'études cliniques avec *Yétidronate* dans l'optique du traitement de l'ostéoporose, cette molécule était administrée par phases alternant avec des plages d'arrêt. Pour les molécules introduites ultérieurement comme le clodronate, le pamidronate et également l'alendronate l'inhibition des ostéoclastes est l'action majeure, ce qui permet dans le traitement de l'ostéoporose une administration **continue**.



### A. Os : état normal, ostéoporose



### B. Ostéoporose : présentation des possibilités pharmacologiques de prévention et de traitement

## Polyarthrite rhumatoïde et son traitement

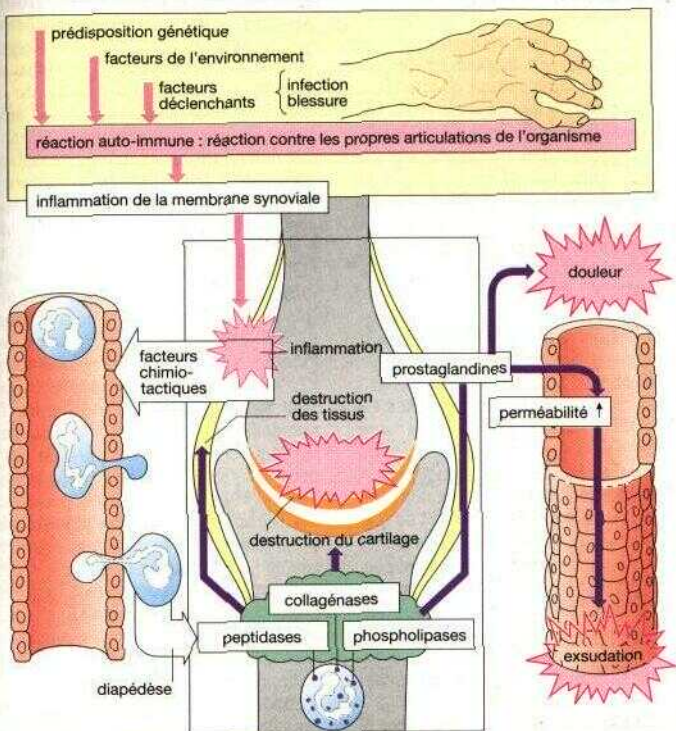
L'arthrite rhumatoïde ou polyarthrite chronique est une maladie inflammatoire évolutive des articulations qui atteint par poussées successives les articulations, principalement les petites articulations des doigts et des pieds. La polyarthrite rhumatoïde a vraisemblablement pour base une réaction anormale du système immunitaire. La réaction erronée peut être favorisée et déclenchée par différentes conditions (par exemple dispositions génétiques, usure due à l'âge, refroidissement, infection). L'élément nuisible conduit à une inflammation de la membrane synoviale (membrane tapissant les articulations), dont la conséquence est la libération d'un antigène qui entretient le phénomène inflammatoire. L'inflammation de la membrane synoviale s'accompagne de la libération de médiateurs de l'inflammation, qui stimulent par chimiotactisme un afflux (diapédèse) de cellules sanguines phagocytaires (granulocytes, macrophages) dans le tissu synovial. Ces cellules phagocytaires libèrent des enzymes destructrices qui participent à la destruction des tissus. L'inflammation s'étend, entre autres, à cause de la formation de prostaglandines et de leucotriènes (p. 194) à l'ensemble de l'articulation. On aboutit à une lésion du cartilage et finalement à une destruction et un raidissement de l'articulation.

**Traitement pharmacologique :** les symptômes de l'inflammation peuvent être soulagés de façon aiguë par des **inhibiteurs de synthèse des prostaglandines** (p. 198 ; anti-inflammatoires non stéroïdiens, AINS, comme par exemple le diclofénac, l'indométacine, le piroxicam) et par les **glucocorticoïdes** (p. 246 et suivantes). Lors d'une administration nécessairement **chronique** peuvent se manifester les *effets secondaires des AINS* (p. 198 et 246). La progression de la destruction

des articulations n'est arrêtée ni par les AINS ni par les glucocorticoïdes.

L'utilisation de **traitement de fond** peut conduire à une diminution des besoins en AINS. Le terme de traitement de fond ne signifie pas qu'il est possible d'atteindre les mécanismes pathogènes de base. Bien plus, sur la base d'un traitement avec ces composés, l'utilisation de molécules agissant rapidement est non seulement possible mais peut se révéler nécessaire. Les traitements de fond ont en commun une installation lente de leur action après *plusieurs semaines de traitement*. Parmi les modes d'action envisagés, on a proposé une inhibition de l'activité des macrophages et de la libération d'enzymes lysosomiales. Parmi les traitements de fond on trouve : la **sulfasalazine** (inhibiteur de lipooxygénases ?, p. 270) ; la mésalazine est en générale insuffisante pour cette indication ; la **chloroquine** (accumulation lysosomiale) et les **sels d'or** (accumulation lysosomiale ; i.m. : aurothioglucose, aurothiomalate ; moins actif p.o. : auranofine) ainsi que la **D-pénicillainine** (complexation de cations métalliques indispensables à l'activité d'enzymes, p. 298). Les effets secondaires fréquents sont : altération de la peau et des muqueuses, atteintes des fonctions rénales, modifications de la formule sanguine. Certains agents cytostatiques et immunosuppresseurs, **azathioprine**, **cyclophosphamide** et en particulier le **méthotrexate** (à dose faible une fois par semaine) seront utilisés comme traitement de fond. A côté de son action immunosuppressive le méthotrexate a un effet anti-phlogistique et vient après la sulfasalazine pour son rapport risque/efficacité.

L'élimination **chirurgicale** de la synovie enflammée (**synovectomie**) procure souvent aux patients des phases plus longues sans souffrir. Lorsqu'elle est réalisable, elle est entreprise, car tous les moyens pharmacologiques sont associés à des effets secondaires importants.



## traitements de fond

sulfasalazine

chloroquine

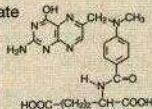


Au (complexes d'or)

D-pénicillamine

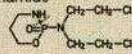
avec blocage des réactions  
immunitaires

méthotrexate



azathioprine

cyclophosphamide



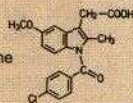
glucocorticoïdes

inhibition de la synthèse  
de prostaglandines

diclofénac



indométacine



glucocorticoïdes

agissent seulement en traitement chronique

diminution rapide  
des symptômes

## A. Polyarthrite rhumatoïde et son traitement

## La migraine et son traitement

Le terme de migraine désigne un tableau douloureux qui est associé en premier lieu avec de violents maux de tête et des nausées et qui survient par accès de fréquence irrégulière et d'une durée de plusieurs heures. Chez une partie des patients, il existe une « aura » typique qui annonce une crise et peut être décrite par une chute du champ visuel, prenant souvent la forme d'une image avec des contours extérieurs crénelés (spectre de fortifications) et en dehors de cela par l'incapacité des yeux à se fixer sur des objets précis, par une hypersensibilité des organes des sens, par une photophobie et une fringale de certains aliments. L'origine exacte de ces maux est inconnue. Vraisemblablement la crise migraineuse a pour origine une libération de médiateurs inflammatoires à l'extrémité des fibres nociceptives afférentes (inflammation neurogène) ou une altération de la circulation cérébrale. À côté d'une prédisposition individuelle, un facteur déclenchant de la crise est nécessaire, par exemple, une forte tension psychique, un manque de sommeil. Le traitement pharmacologique a deux buts : interruption de la crise et prévention d'accès futurs.

**Traitement des crises.** De façon symptomatique, les maux de tête seront traités par des analgésiques (paracétamol, acide acétylsalicylique), les nausées par le métoclopramide ou la dompéridone (pp. 144 et 324). Compte tenu de l'inhibition de la vidange gastrique liée à la crise de migraine, l'absorption des médicaments peut être ralentie de façon telle qu'aucune concentration plasmatique efficace ne puisse être atteinte. Le métoclopramide qui stimule la vidange gastrique, augmente l'absorption des substances analgésiques et favorise ainsi l'action des antalgiques. Si l'acide acétylsalicylique est administré par voie i.v., sa disponibilité est assurée, c'est pourquoi l'administration i.v. est recommandée en cas de crise migraineuse.

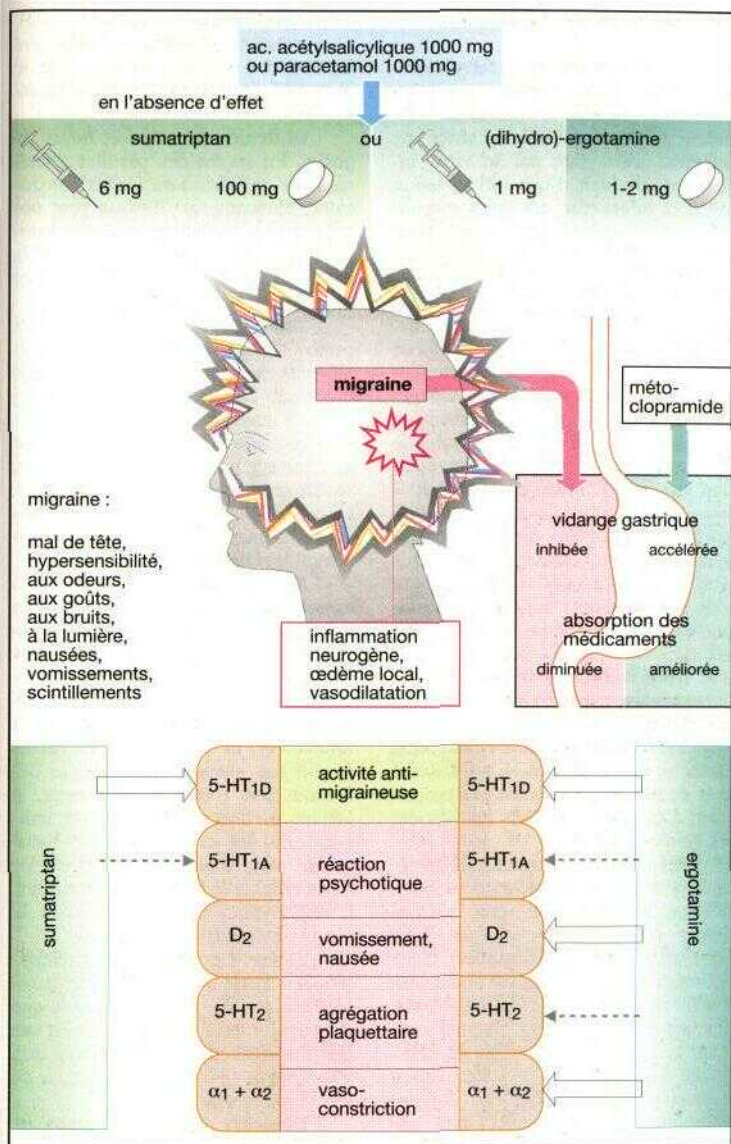
Si les antalgiques s'avèrent n'être pas suffisamment efficaces, on peut

alors dans la plupart des cas interrompre une crise ou empêcher le déclenchement d'une crise qui s'annonce par l'ergotamine ou le sumatriptan. Ces deux substances n'agissent qu'en cas de migraine et n'ont aucun effet sur d'autres maux de tête. L'action particulière de ces deux substances est vraisemblablement liée à leur propriété commune de stimuler les récepteurs 5HT<sub>1</sub>, un sous-type de récepteurs de la sérotonine. L'ergotamine présente également une affinité pour les récepteurs de la dopamine (→ nausée et vomissements) ainsi que pour les récepteurs α-adrénérgiques et 5HT<sub>2</sub> (→ altérations vasculaires, augmentation de l'agrégation plaquettaire). Les effets secondaires vasculaires peuvent entraîner en cas d'utilisations fréquentes des altérations circulatoires sévères (ergotisme). De plus, en cas de prise fréquente (> 1 fois par semaine), l'ergotamine peut de façon paradoxale déclencher elle-même des maux de tête qui, bien que leurs caractéristiques soient différentes (douleurs perforantes), peuvent conduire le patient à reprendre de l'ergotamine. Il s'installe ainsi un cercle vicieux qui risque, après une utilisation chronique et inappropriée d'analgésiques et d'ergotamine, d'aboutir à des lésions rénales et des troubles circulatoires irréversibles.

L'ergotamine et le sumatriptan n'ont qu'une biodisponibilité réduite par voie orale. La dihydroergotamine peut être administrée en injection intramusculaire ou par injection intraveineuse lente, le sumatriptan par voie sous-cutanée.

**Prévention des crises.** La prise régulière de molécules aussi différentes que le propranolol ou le métoprolol (P-bloquants), la flunarizine (action comme antagoniste de l'histamine et de la dopamine et comme anti-calcique), le pizotifène (un antagoniste de la sérotonine dont la structure est proche de celle d'un antidépresseur tricyclique) et le méthylsergide (antagoniste sérotoninergique partiel) peut réduire la fréquence des crises de migraine. Le traitement de première intention est l'un des (β-bloquants cités plus haut.





A. Traitement des crises migraineuses



## Traitement des refroidissements

Lorsque l'on parle de **refroidissements**, en langage courant « coups de froid », « grippe », « infection grip-pale » (la grippe est au sens strict une infection assez rare par le virus influenza), il s'agit d'une inflammation aiguë et infectieuse des voies respiratoires supérieures. Les symptômes, éternuements, coryza (à cause d'une rhinite), enrrouement (laryngite), douleurs de gorge et difficultés à déglutir (pharyngite, amygdalite), toux avec catarrhe d'abord séreux puis muqueux (trachéite, bronchite), douleurs musculaires, fièvre et dégradation de l'état général peuvent apparaître isolément ou avec diverses combinaisons, simultanément ou successivement. La dénomination provient de l'idée répandue autrefois qu'un refroidissement était à l'origine de ces maux. En général, cette maladie est provoquée par des virus (rhino, adeno, parainfluenza virus) qui sont transportés par des « projections » provenant de la toux ou d'éternuements.

**Moyens thérapeutiques.** Un traitement causal avec des *antiviraux* n'est pas possible à l'heure actuelle. Les symptômes d'un refroidissement /estompent spontanément. L'administration de médicaments n'est pas obligatoire. Les moyens utilisés adoucissent les *symptômes*.

**Rhume.** La production de sécrétions peut être interrompue par des *parasymphatholytiques*. Il faut s'accommoder des autres actions de type atropinique (p. 104 et suivantes). C'est pourquoi les *parasymphatholytiques* sont à peine utilisés ; il est vraisemblable cependant que lors de l'utilisation d'*antihistaminique H<sub>1</sub>* (composant de nombreux traitements) ce soit leur action *parasymphatholytique* qui soit utilisée. Administres localement (gouttes nasales), les *a.-sympathomimétiques* provoquent une vasoconstriction et un dégonflement de la muqueuse nasale (il est à nouveau possible de respirer par le nez) et, de façon secondaire, une dimi-

nution des sécrétions nasales (p. 90). Lors d'une administration régulière pendant une longue période existe le danger d'une lésion de la muqueuse nasale (p. 90).

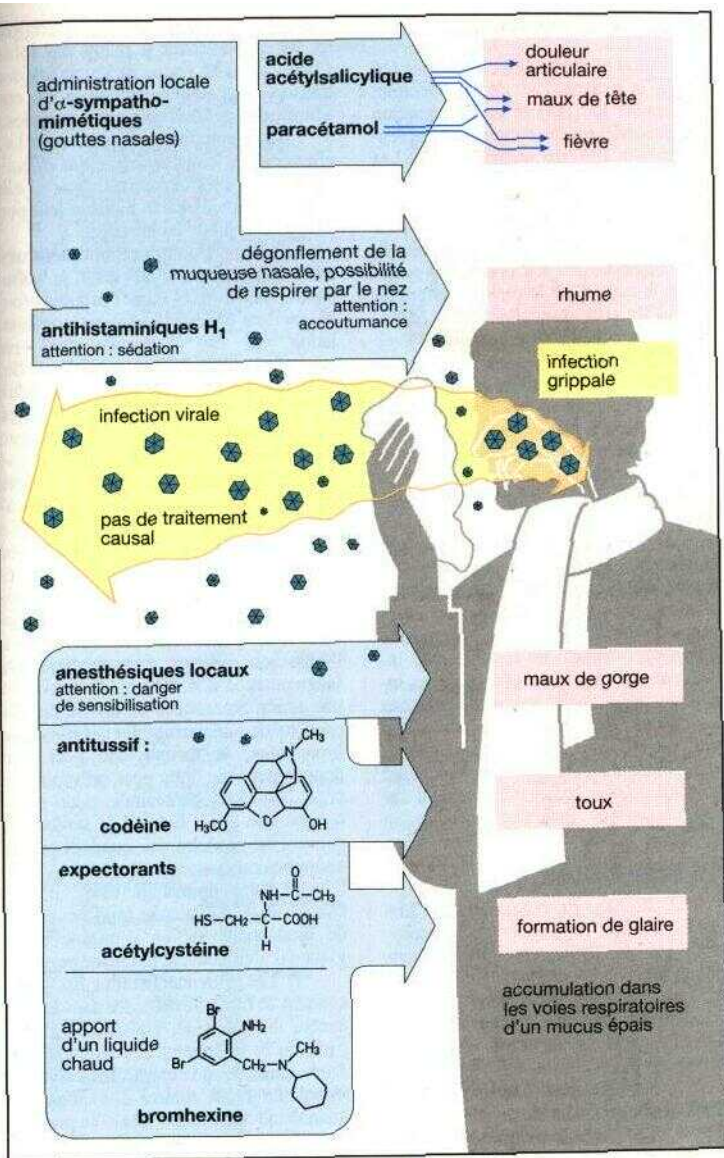
**Difficultés à avaler et maux de gorge.** En suçant des pastilles contenant des *anesthésiques locaux* (benzo-caïne, tétracaïne, p. 206) on peut obtenir, mais seulement pendant quelques instants, une disparition de la douleur/gêne. Il faut cependant penser au risque de sensibilisation.

**Toux.** Étant donné que la toux permet d'expectorer les sécrétions formées et accumulées dans le tractus bronchial au cours d'un refroidissement, l'interruption de ce processus physiologique n'a de sens que lorsque se manifeste une toux d'irritation (toux sèche, sans production de sécrétions). La *codéine* et la *noscapine* (p. 210) bloquent la toux, en inhibant au niveau central le réflexe de toux.

**Accumulation de mucosités.** Les *expectorants* stimulent l'expectoration du mucus bronchique en rendant le mucus plus fluide : soit en dégradant les substances contenues dans le mucus (mucolytiques comme par ex. la N-acétylcystéine) ou bien en favorisant la production de mucus moins épais (bouillottes chaudes). On peut se demander, lors d'un refroidissement, si les mucolytiques sont vraiment indiqués et si les expectorants tels l'am-broxol et la bromhexine changent de façon efficace la consistance du mucus. L'acétylcystéine est indiquée dans la mucoviscidose.

**Fièvre.** Les *analgésiques antipyrétiques* (acide acétylsalicylique, paracétamol, p. 196) ne sont indiqués que dans des fortes fièvres. La fièvre est une réaction naturelle de l'organisme aux infections et un indicateur commode de leur déroulement.

**Douleurs articulaires, maux de tête.** On peut utiliser les *analgésiques antipyrétiques* contre les douleurs articulaires ou les maux de tête accompagnant un refroidissement.



A. Produits utilisés en cas de refroidissement

## Traitement anti-allergique

La *réaction allergique médiée par les IgE* (p. 72) s'accompagne de la libération d'*histamine* (p. 114) et de la formation d'*autres médiateurs* (entre autres les leucotriènes p. 194) par les mastocytes. Les conséquences sont : *relaxation des muscles vasculaires* ; la dilatation des vaisseaux entraîne localement un rougeur, comme par exemple au niveau du tissu conjonctif de l'œil, et de façon systémique une chute de la pression artérielle (en cas de choc anaphylactique). *Élévation de la perméabilité vasculaire* avec passage de fluide dans les tissus : gonflement du tissu conjonctif au niveau du nez (« rhume des foins ») ou de la muqueuse bronchiale ; urticaires cutanées. *Contraction de la musculature des bronches* avec asthme bronchique. *Stimulation de la musculature de l'intestin* avec des diarrhées.

1. Stabilisation des mastocytes. Le cromoglycate bloque la libération des médiateurs pas les mastocytes mais simplement après une *administration chronique*. Il semble également exercer une action inhibitrice dans les réactions inflammatoires d'origine allergique en interférant avec l'effet des médiateurs sur les cellules impliquées. Il est administré par voie *locale* : œil, muqueuse nasale, arbre bronchique (inhalation) ; muqueuse intestinale (voie orale, pratiquement aucune absorption). Indications : *prévention du rhume des foins*, de *Yasthme allergique* et également des *allergies alimentaires*. Le nedocromil a la même action.

2. **Blockage du récepteur de l'histamine.** Ce sont principalement les récepteurs H<sub>1</sub> qui participent aux réactions allergiques. Les *antihistaminiques H<sub>1</sub>* (p. 114) sont en général administrés par voie orale. Leur effet thérapeutique est cependant souvent décevant. Indication : *rhume des foins*.

3. **Antagonistes fonctionnels des médiateurs de l'allergie**

a) Les *a-sympathomimétiques* tels la naphazoline, l'oxymétazoline, la tétrazoline sont utilisés localement sur les muqueuses nasales et le tissu conjonctif, ils agissent en rétrécissant les vaisseaux et, à cause de la diminution du flux sanguin, en

diminuant l'œdème et les sécrétions (p. 90), par ex. dans le rhume des foins. Compte tenu du risque de lésion des muqueuses ils doivent dans tous les cas être administrés pendant de courtes périodes.

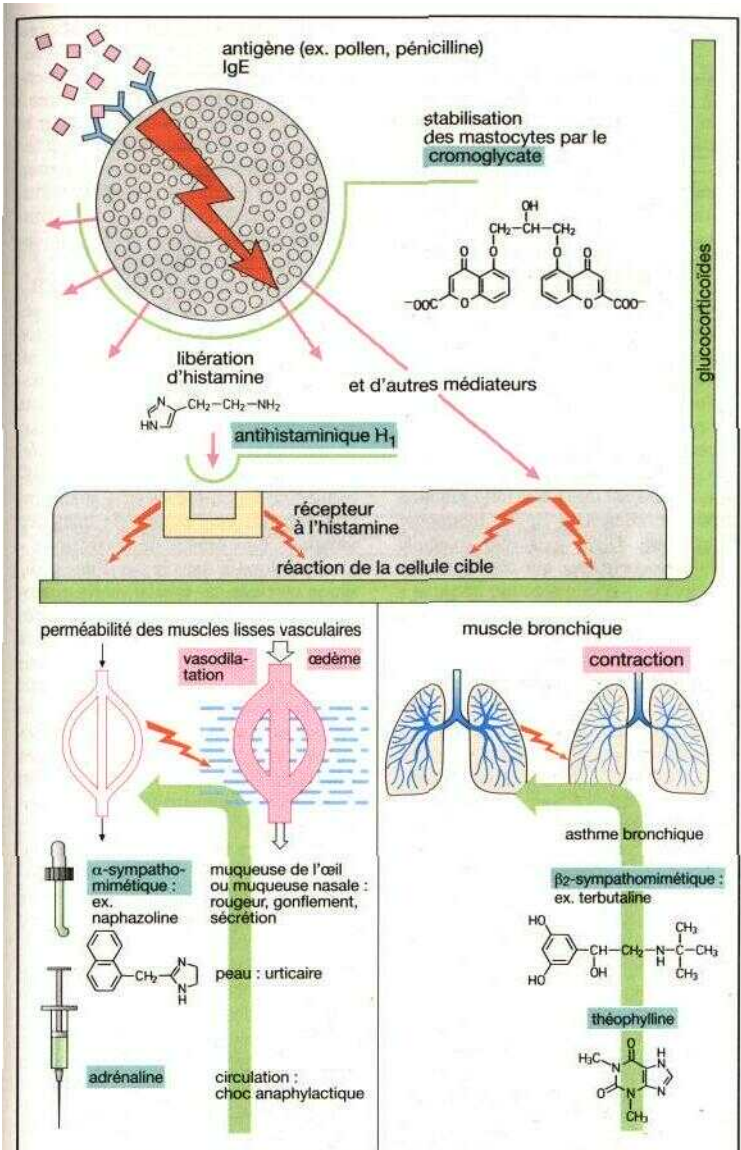
b) **Adrénaline** : administrée en i.v. elle constitue le *traitement le plus efficace en cas de choc anaphylactique* : elle contracte les vaisseaux, diminue leur perméabilité et dilate les bronches.

c) Les  **$\beta_2$ -sympathomimétiques**, tels la terbutaline, le fénotérol, le salbutamol, sont utilisés dans l'*asthme bronchique* ; en général localement, par inhalation, en cas d'urgence par voie parentérale. Même par inhalation, des quantités non négligeables de produit actif peuvent parvenir dans la circulation (effets secondaires, battements de cœur, tremblement, agitation, hypokaliémie).

d) **Théophylline** : elle appartient aux méthylxanthines. Tandis que la caféine (1,3,7 triméthylxanthine, théine) a principalement une action stimulante sur le SNC et contracte les vaisseaux cérébraux, la théophylline présente simultanément une action notable, bronchodilatatrice et diurétique. Les effets sont dus à l'inhibition d'une phosphodiesterase (augmentation d'AMPc, p. 66) ainsi qu'à une action antagoniste au niveau des récepteurs de l'adénosine. En cas d'*asthme bronchique*, la théophylline peut être donnée par voie orale pour prévenir une crise, par voie parentérale pour interrompre une crise. En cas de surdosage, peuvent se produire des crampes et des arythmies cardiaques.

e) **Ipratropium** (p. 104) : il peut être inhalé pour dilater les bronches en cas de bronchoconstriction d'origine allergique ; il n'est souvent pas assez puissant.

f) Les **glucocorticoïdes** (p. 246) agissent de façon très efficace dans le traitement des allergies, vraisemblablement parce qu'ils interviennent à différents endroits dans le processus. Indications : *rhume des foins*, *asthme bronchique* (si possible administration locale de produits ayant une forte élimination présystémique, par ex. bécloéthasone, budésonide, ainsi que *choc anaphylactique* (i.v. à dose élevée) ; il est probable que se produisent également des effets non génériques rapides.



A. Traitement contre l'allergie

## Asthme

**Définition.** Blocage respiratoire survenant par crises à la suite d'un rétrécissement des bronches lié à une hypersensibilité bronchique.

Il n'est pas rare que le patient asthmatique sous-estime le degré de gravité réelle de sa maladie. Dans ces conditions, la mesure de la vitesse maximale d'expiration forcée (*peak-flow*) par les patients est un moyen important associé au traitement. Après un apprentissage adapté, le patient peut réagir de lui-même à une modification de l'intensité de la crise par un changement de médication (dans le cadre d'un plan de traitement préalablement établi par le médecin).

**Pathophysiologie.** La maladie est essentiellement due à une inflammation d'origine allergique de la muqueuse bronchique. C'est ainsi par exemple que les leucotriènes qui sont synthétisés au cours d'une réaction immune à IgE (p. 320) ont un effet chimiotactique sur les cellules inflammatoires. A l'inflammation est associée une hypersensibilité des bronches envers des stimuli spasmogènes. Si bien qu'à côté des antigènes, d'autres stimuli peuvent déclencher des crises d'asthme (A). Par exemple dans l'asthme d'effort, l'inspiration profonde de l'air froid environnant est un agent déclencheur important. Un exemple de déclenchement provoqué par un médicament est celui des inhibiteurs de cyclooxygénase (p.198).

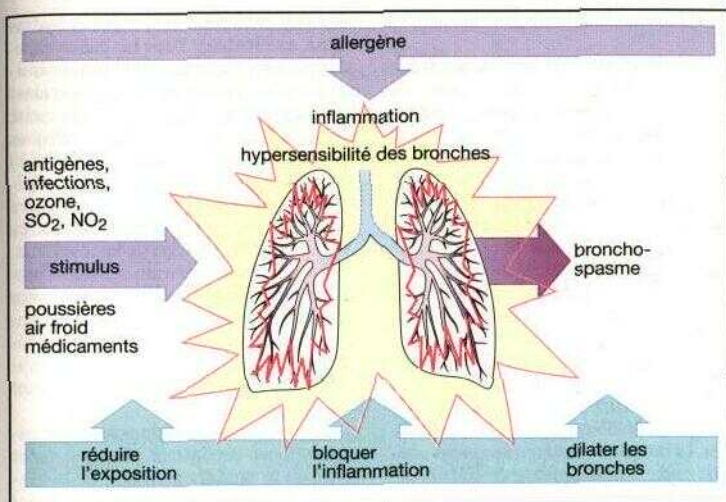
**Bases de traitement.** L'élimination des déclencheurs des crises d'asthme est un moyen important mais pas toujours réalisable. Les médicaments qui diminuent l'inflammation allergique ou atténuent l'hypersensibilité bronchique touchent au centre des événements pathophysiologiques : glucocorticoïdes et les agents stabilisant les mastocytes. Les bronchodilatateurs ( $\beta_2$ -sympathomimétiques, théophylline et ipratropium) agissent de façon symptomatique.

Le schéma par degré (B) fournit un axe concernant les possibilités d'intensification des traitements médicamenteux en cas d'aggravation de la maladie.

Les médicaments de choix pour le traitement d'une crise d'asthme sont les  $\beta_2$ -mimétiques à courte durée d'action. Utilisés par inhalation comme le salbutamol et le fénotérol. Leur action commence quelques minutes après l'inhalation et dure de 4 à 6 heures.

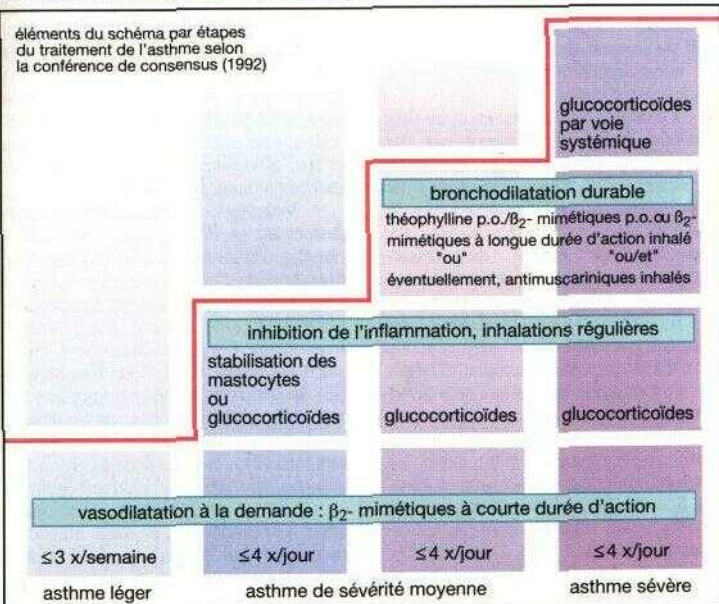
S'il est nécessaire d'utiliser les  $\beta_2$ -mimétiques plus de trois fois par semaine, cela indique une empreinte plus forte de la maladie. On ajoutera alors au traitement un produit anti-inflammatoire, chez les enfants et les adolescents éventuellement un stabilisateur de mastocytes, plus tard un glucocorticoïde. L'utilisation par inhalation doit être effectuée de façon régulière, l'amélioration apparaît en l'espace de quelques semaines. La « crainte de la cortisone » n'est pas fondée dans le cas d'une utilisation correcte par inhalation de glucocorticoïdes ayant une élimination pré-systémique élevée (effets secondaires locaux possibles : muguet buccal, enrouement). L'apparition d'un muguet peut être évitée par l'utilisation avant le petit déjeuner ou le repas du soir. Plus l'utilisation de  $\beta_2$ -mimétiques inhalés à la demande est faible et meilleur est le traitement bloquant les réactions inflammatoires.

Dans les cas sévères il est cependant nécessaire de renforcer le traitement bronchodilatateur :  $\beta_2$ -mimétique par voie systémique ou le cas échéant théophylline (utilisable uniquement par voie systémique ; fenêtre thérapeutique faible ; contrôle du taux plasmatique). le salmétérol est un  $\beta_2$ -mimétique inhalé avec une longue durée d'action (~ 12 heures), qui contrairement aux deux traitements que nous venons de citer présente l'avantage d'une faible charge systémique ; il peut par exemple être utilisé la nuit pour prévenir les crises nocturnes. L'ipratropium inhalé s'avère donner de bons résultats chez de nombreux patients.



### A. Asthme bronchique : pathophysiologie et axes de traitement

éléments du schéma par étapes  
du traitement de l'asthme selon  
la conférence de consensus (1992)



### B. Schéma par étapes du traitement de l'asthme



## Vomissements et anti-émétiques

Le vomissement est une vidange de l'estomac dirigée en sens inverse. Le pyllore est fermé, tandis que le cardia et l'œsophage se détendent, de telle sorte que sous la pression produite par la contraction des muscles de la paroi abdominale et du diaphragme, le contenu de l'estomac est refoulé vers la bouche. L'accès aux voies aériennes est fermé par l'épiglotte. En général un vomissement est précédé par une phase de sécrétion de salive et de bâillement. La coordination de ces phénomènes a lieu dans le **centre médullaire du vomissement**, qui peut être stimulé par différents effecteurs. Ils sont médiés par l'**organe de l'équilibre, les yeux, le nez, la langue** et des **terminaisons sensitives** dans la muqueuse du tractus digestif. A côté de cela, des **événements psychiques** peuvent également stimuler le centre du vomissement. Les mécanismes à la base des **cinétoses** (mal de mer ou mal des transports) ou des vomissements durant la grossesse ne sont pas connus.

Le centre du vomissement ne peut pas être atteint directement par des substances polaires car il est situé sous la barrière hémato-encéphalique. De façon indirecte, des substances qui ne pénètrent pas dans le cerveau peuvent cependant activer le centre du vomissement en stimulant les **chémorécepteurs de l'area postrema**. )

**Traitement anti-émétique.** Le vomissement peut être une réaction normale de l'organisme, par exemple lors de l'absorption orale d'un poison. Les anti-émétiques seront indiqués dans le mal des transports, dans les vomissements de la grossesse, pour éviter les vomissements post-opératoires ou associés à la prise de médicaments, et ceux accompagnant un traitement par les radiations ionisantes.

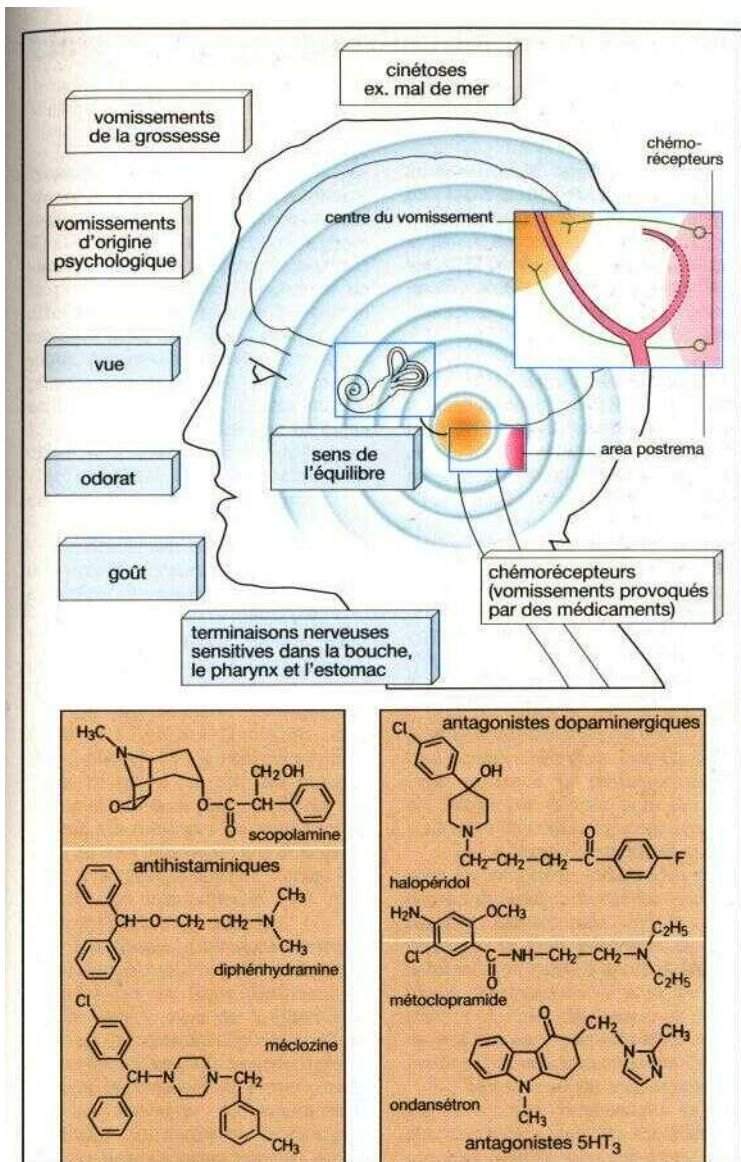
**Cinétoses.** Il est possible à titre préventif d'empêcher les symptômes d'une cinétose avec la scopolamine (un parasympatholytique, p. 106), avec des antihistaminiques H<sub>1</sub> (p. 114) de type

diphénylméthane (ex. diphenhydramine, méclozine). Tous les parasympatholytiques ou tous les antihistaminiques H<sub>1</sub> ne conviennent cependant pas de façon systématique. L'efficacité des substances baptisées anti-émétiques dépend de l'état présent de l'individu (remplissage de l'estomac, excès d'alcool), des circonstances extérieures (exemple du comportement des autres voyageurs) et du type de mouvement. Les médicaments seront avalés 30 min avant le début du voyage et la prise sera répétée toutes les 4-6 heures. La scopolamine peut également assurer une protection de 1 à 3 jours en utilisant un emplâtre placé sur la peau 6-8 heures avant le début du voyage.

**Vomissements durant la grossesse.** Ils se produisent principalement pendant le premier trimestre de la gestation ; en conséquence, le traitement pharmacologique tombe pendant la période de sensibilité maximale du fœtus à une atteinte chimique. C'est pourquoi les anti-émétiques (antihistaminiques et éventuellement neuroleptiques, p. 234) doivent être utilisés en premier lieu lorsque survient, par suite des vomissements, une altération sérieuse de l'eau et des électrolytes maternels qui peut mettre en danger l'embryon.

**Vomissements associés à l'utilisation de médicaments.** Pour empêcher les vomissements après administration de cytostatiques (en particulier le cisplatine), on peut utiliser les antagonistes 5HT<sub>2</sub>, ondansétron, granisétron et tropisetron. On peut également envisager les antagonistes dopaminergiques (lévopromazine, halopéridol) ou les antagonistes ayant un effet sur les récepteurs dopaminergiques et 5HT (métoclopramide), éventuellement associés aux glucocorticoïdes (dexaméthasone).

Les vomissements survenant après une **opération**, pendant un traitement par des **radiations ionisantes**, une crise d'urémie ou des maladies accompagnées d'une augmentation de la **pression intracrânée**, pourront également être traités par des neuroleptiques ou le métoclopramide.



A. Stimulants possibles du centre du vomissement ; anti-émétiques

## Lectures complémentaires

Bowman W.C., Rand M.J., Textbook of Pharmacology, 2<sup>e</sup> édition. Blackwell Scientific Publication, Oxford, 1980.

Eighozi J.L., Duval D., Aide Mémoire de Pharmacologie, 2<sup>e</sup> édition. Flammarion Médecine-Sciences, Paris,

Hardman J.G., Linbird L.E., Molinoff P.B., Ruddon R.W., Goodman-Gilman A., Thé pharmacological Basis of Therapeutics, 9<sup>e</sup> édition, New York McGraw-Hill 1996.

Schorderet M., Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques. Frison-Roche, Slatkine, Paris, Genève, 1989 2<sup>e</sup> édition 1992.

Guide National de Prescription 1997 Edition du Vidai, Paris.

## 1 Liste des médicaments

**Nomenclature** : le concept de *substance active* ou de *produit pharmacologique* désigne une substance capable d'influencer un phénomène biologique sans que l'on se préoccupe de savoir si le produit exerce sur l'organisme un effet bénéfique ou néfaste. Un poison est également un produit pharmacologique. Au sens strict du terme, un agent pharmaceutique désigne une substance utilisée à des fins thérapeutiques. L'appellation de médicament de façon claire indique une *substance* de ce type. Une substance médicamenteuse peut être désignée sous plusieurs noms :

- une dénomination chimique,
- une dénomination INN (*international non-proprietary name*) ou dénomination commune internationale (DCI),
- une dénomination commerciale.

L'exemple du diazépam permet d'expliquer ce phénomène de façon plus détaillée.

La *dénomination chimique* du corps est : 7-chloro-1,3-dihydro-1-méthyl-5-phényl-2H-1,4-benzodiazépine-2-on, ce qui n'est pas très pratique d'emploi. Un nom plus simple est diazépam. Ce n'est pas un nom breveté mais un *nom générique*, une *dénomination INN*, qui s'instaure lorsqu'une commission internationale s'est mise d'accord sur cette appellation.

Les formes galéniques contenant du diazépam ont d'abord été commercialisées par la firme Hoffmann la Roche sous le *nom* de Valium®. Ce nom est une marque déposée protégée par un brevet, ce qu'indique le signe ®. Lorsque la protection du brevet portant sur la fabrication de médicaments contenant du diazépam est tombée, d'autres firmes pharmaceutiques ont été autorisées à produire des médicaments contenant cette substance. Chacune a donné à sa préparation un nom qui lui est propre. C'est ainsi qu'existent, en

1996, plus de 15 noms commerciaux de préparations contenant du diazépam. Certains de ces noms révèlent aisément la nature du composant principal puisque seul le nom de la société a été rajouté au nom INN, par ex. diazépam Ratiopharm® ; on parle dans ce cas d'un médicament générique. D'autres sont des créations nouvelles tel par exemple le Neurolytryl®. Pour des médicaments dont les ventes sont bonnes, il existe plus de 20 préparations commerciales. Le nombre des noms commerciaux est ainsi nettement supérieur à celui des substances actives. Pour des raisons de clarté, seul le nom générique a été utilisé dans cet atlas pour désigner les substances actives, dans le cas décrit ci-dessus le nom de diazépam.

### Utilisation des listes

Les buts des listes sont les suivants :

1. Le lecteur désire connaître pour une substance active une préparation commerciale dans laquelle figure cette substance. Le renseignement lui est fourni par la liste nom des substances → dénomination commerciale.

2. Le lecteur veut savoir quelles sont les propriétés pharmacologiques d'une substance contenue dans une préparation commerciale donnée. Pour connaître le nom générique de cette substance, on utilise d'abord la dénomination commerciale → nom des substances. A l'aide de l'index, on pourra ensuite trouver la partie du texte correspondant à la substance en question.

Compte tenu de leur nombre, la liste des noms commerciaux ne peut être complète. Pour les médicaments qui sont vendus sous plusieurs noms commerciaux on a cité le plus vendu et dans quelques cas le nom de préparations dont la vente est moins importante, mais qui sont souvent prescrites.

Les noms commerciaux qui permettent de reconnaître sans ambiguïté le nom de la substance active n'ont pas été répertoriés. A l'exception de quelques cas, les préparations composées n'ont pas été envisagées. Pour les substances actives qui ne sont présentes que dans des préparations composées ou celles pour lesquelles il n'existe pas de préparations commerciales, mais qui peuvent être préparées dans les pharmacies, on a donné l'appellation de la pharmacopée. Le lecteur ne retrouvera donc pas dans l'index de nombreux noms commerciaux. C'est là qu'interviennent les in-

formations inscrites sur les boîtes de médicament ou dans les notices d'accompagnement, dans lesquelles le nom générique ou la désignation INN (DCI) est fournie. Il est alors possible en utilisant l'index d'aboutir à la **bonne** « entrée » dans le texte.

*Note du traducteur :* de nombreuses substances citées dans cet ouvrage sont commercialisées en Allemagne, en Suisse ou en Belgique mais pas en France ; elles n'ont donc pas été incluses dans ces listes.

## Nom de la substance

### **A**

abciximab  
acarbose  
acébutolol  
acénocoumarol  
acétazolamide  
acétylcystéine  
acétyldigoxine  
acétylsalicylique (**acide**)

acitrétine  
ACTH  
actinomycine D

aciclovir  
ADH  
adrénaline  
adriamycine  
alcuronium  
aldostérone '1

alfuzosine  
allopurinol  
alprénolol  
alprostadil  
aluminium (**chlorure**)  
amantadine  
ambroxol  
amikacine  
amiloride  
ε-amino caproïque (acide)  
amiodarone  
amitriptyline

## Dénomination commerciale

Réopro®  
Glucor®  
Sectral®  
Sintrom®  
Diamox®  
Exomuc®, Fluimucil®, Mucolator®, Tixair®  
Acyranide®  
aspirine, Aspégic®, Catalgine®, Juvépirine®,  
Détoxalgine®, Rhonal®  
Soriatane®  
synacthène  
distribuée en Suisse **ou** en Belgique  
(Cosmegen®)  
Zovirax®  
Minirin®, Diapid®  
Anahelp®, Anakit®, Adrénaline Aguetant®  
Adriblastine®  
Alloférine®  
non utilisée sur le plan thérapeutique,  
voir fludrocortisone  
Urion®, Xatral®  
Xanturic®, Zyloric®  
Aptine®  
Prostine VR®, Caverject®, Edex®  
Etiaxil®  
Mantadix®  
Muxol®, Surbronc®  
Amikiin®  
Modamide®  
Capramol®, Hémocaprol®  
Corbionax®, Cordarone®, Rythmarone®  
Elavil®, Laroxyl®

amodiaquine  
amorolfine  
amoxicilline  
amoxicilline +  
acide clavulinique  
amphotéricine B  
ampicilline  
amrinone  
aprotinine  
articaïne  
astémizole  
aténolol  
atracurium  
atropine  
auranofine  
aurothiopropanol **sulfonate**  
azapropazone  
azathioprine  
azidothymidine / zidovudine  
azithromycine  
aziocilline

# **B**

bacitracine  
bacitracine + néomycine  
baclofène  
béclométasone  
bénazépril  
bensérazide  
+ L-DOPA  
benzathine pénicilline  
benzbromarone

bétaxolol  
bézafibrate  
bifonazole  
bipéridène  
bisacodyl  
bisoprolol  
bléomycine  
bromazépam  
bromhexine  
bromocriptine  
budésonide  
bumétanide  
buprénorphine  
busérelène  
buspirone  
busulfan

calcifédiol / **25-OH-D3**  
calcitonine

Flavoquine®  
Locéryl®  
Agram®, Amodex®, Clamoxyl®, Bristamox®  
Augmentin®  
Fungizone®  
Totapen®, **Ampicilline GNR**  
Inocor®  
Iniprol®, Zymofren®  
Alphacaïne®  
Hismanal®  
Ténormine®  
Tracrium®  
Atropine Aguetant®, chibro-atropine  
Ridauron®  
Allochrysine®  
Tolyprine®  
Imurel®  
Retrovir®  
Zithromax®  
Securophen®

bacitracine **diamant**  
bacitracine néomycine monot  
Lioréal®  
Bécotide®  
Briem®, Cibacène®  
Modopar®

Extencilline®  
Désuric®, avec Allopurinol Anrate®,  
Désatura®  
Kerlone®  
Béfizai®  
Amycor®  
Akineton®  
Contalax®, **Dulcolax®**  
Détensiel®, **Soprol®**  
bléomycine **Roger Bellon**  
lexomil Roche  
Bisolvon®  
Parlodel®  
Pulmicort®  
Burinex®  
Temgésic®  
Suprefact®  
Buspar®  
Misulban®

Dédrogyl®  
Calcitar®, **Calsyn®**, **Cibacalcine®**, **Staporos®**

calcitriol/1,25-OH <sub>2</sub> -D <sub>3</sub>	Rocaltrol®
captopril	Captolane®, Lopril®
carbachol	Isopto-carbachol®
carbamazépine	Tégréto®
carbénicilline	Pyopen®
carbénoxolone	retiré du commerce
carbidopa + lévodopa	Sinemet®
carbimazol	Neo-mercazol®
carboplatine	Paraplatine®
cartéolol	Mikélan®
céfalexine	Keforal®, Céporexine®
cefménoxime	Cemix®
céfopérazone	Cefobis®
céfotaxime	Claforan®
ceftazidime	Fortum®
ceftriaxone	Rocépine®
celiprolol	Celectol®
Chénodésoxycholique (acide)	Chenodex®
chlorambucil	Chloraminophène®
chloramphénicol	Tifomycine®, Solnicol®, Cébénicol®, Ophthaphenicol®
chlorhexidine	Hibidil®, Plurexid®, Uργο-spray®
chlormadinone	Lutéran®
chloroquine	Nivaquine®
chlopromazine	Largactil®
chlortalidone	Hygroton®
cholécalficérol	vitamine D <sub>3</sub>
cholestyramine	Questran®
ciclosporine	Neoral® Sandimmun®
cilazapril	Justor®
cimétidine	Tagamet®, Édalène®
ciprofloxacine	Ciflox®
cisapride	Prepulsid®
cisplatine	cisplatine, Cisplatyl®
clindamycine	Dalacine®
clodronique (acide)	Clastoban®, Lytos®
clofazimine	Lamprène®
clofibrate	Lipavlon®, Clofirem®, Athérolip 500®
clométiazole	Hémineurine®
clomifène	Clomid®, Pergotime®
clonazépam	Rivotril®
clonidine	Catapressan®
clotiazépam	Vératran®
clotrimazole	Trimysten®
codéine	Bromocodyl®, Bexol®, Camphopneumine®, Édulcor®, Euphon®, Eucalyptine Le Brun®, Néo-codion®
colchicine	colchicine Houdé, Colchimax®
cortisol / <b>hydrocortisone</b>	hydrocortisone Roussel
cortisone	cortisone Roussel
cotrimoxazole (triméthoprime + sulfaméthoxazole)	Bactrim®, Eusaprim®



## Nom de la substance →• dénomination commerciale

'cromoglycate  
(acide cromoglicique)  
cyanocobalamine  
cyclophosphamide  
cyprotérone (acétate)  
cytarabine

Cromoptic®, Opticron®, Lomudal®  
Docémine®, vit Bi2  
Endoxan®  
Androcur®  
Aracytine®

### D

daltéparine sodique  
dantrolène  
dapsone  
daunorubicine  
déféroxamine  
désipramine  
desfiurane  
desmopressine  
désogestrel  
dexaméthasone  
dextrans 40, 60  
diazépam  
diazoxide  
diclofénac  
dicloxacilline  
didanosine  
diéthylstilbestrol  
digitoxine  
digoxine  
dihydralazine  
dihydroergotamine  
dihydroergotoxine  
diltiazem  
dimenhydrinate  
dimercaprol  
diméticone  
dinoprostone  
diphénhydramine  
diphénoxylate  
disopyramide  
dobutamine  
dompéridone  
dorzolamide  
doxorubicine  
doxycycline  
  
doxylamine  
dropéridol

Fragmine®  
Dantrium®  
Disulone®  
Cérubidine®  
Desféral®  
Pertofran®  
Suprane®  
Minirin®  
Vamoline®  
Décadron®  
Plasmacair®, **Hémodex®**  
Valium®, Novazam®  
Hyperstat®  
Voltarène®, **Voldal®**  
Diclocil®  
Videx®  
Distilbène®  
digitaline Nativelle, Acylanide®  
digoxine Nativelle, Coragoxine®  
Népressol®  
Dergotamine®, Ikaran®, Séglor®  
Capergyl®, Ergodose®  
Tildiem®  
Dramamine®, Cloranautine®, Nausicalm®  
B.A.L.  
Pepsane®, gel de polysilane UPSA  
Prostine E<sub>2</sub>®  
Allerga®  
Diarsed®  
Rythmodan®  
Dobutrex®  
Motilium®, **Péridys®**  
Trusopt®  
Adriblastine®  
Vibramicyne®, **Tolexine®**, **Spanor®**,  
Doxigram®  
Méréprine®, **Donormyl®**  
Droletan®

### E

éconazole  
énalapril  
enflurane  
éphédrine

Pévaryl®  
Renitec®  
Ethrane®  
Chilral®, **Kiadone®**, **Tedralan®**,  
Asthmalgine®

ergotamine	Gynergène®
érythromycine	Propiocrine®, Estemid®, Érythrocline®, érythrogram
érythropoïétine	Erypo®
estradiol	Estrofem®
estradiol (benzoate)	Benzo-gynoestryl®
estradiol (percutané)	Estraderm®, Oestrogel®
estradiol (valérienate)	Progynova®
estriol	Qvestin®, Estrofem®
étacrynique (acide)	Édécrin®
éthambutol	Myambutol®, Dexambutol®
éthinylestradiol	éthinylestradiol Roussel, Gynoviane®, Millianoviar®, Stédiril®, Ovariostat®
éthionamide	Trécator®
éthosuximide	Zarontin®
étidronique (acide)	Didronel®
étiléfrine	Effortil®
étomidate	Hypnomidate®
étoposide	Celltop®, Étoposide Pierre Pâbre
étrétinate	Tigason®

**F**

famotidine	Pepdine®
felbamate	Taloxa®
félodipine	Hodil®
fenfluramine	Pondéral®
fénotérol	Bérotec®
fentanyl	fentanyl Janssen
finastéride	Chibro-Proscar®
flécaïnone	Flécaïne®
fluconazole	Triflucan®
flucytosine	Ancotil®
fludrocortisone	fludrocortisone
flumazénil	Anexate®
flunarizine	Sibélium®
flunisolide	Nasalide®
flunitrazépan	Noriel®, Rohypnol®
fluoxétine	Prozac®
flupentixol	Fluanxol®
fluphénazine	Moditen®, Modécate®
flutamide	Eulexine®
fluvastatine	Fractal®, Lescol®
fluvoxamine	Floxyfral®
fluorouracile	fluorouracile Roche
folique (acide)	Speciafoldine®
foscarnet	Foscavir®
fosinopril	Fozitec®
furosémide	Lasilix®

**G**

gabapentine	Neurontin®
ganciclovir	Cymevan®
gélatines	Plasmion®, Haemacel®, Plasmagel®

gemfibrozil  
gentamicine  
gestodène  
glibenclamide  
glycéril trinitrate  
(nitroglycérine) = **trinitrine**  
gonadoréline  
goséréline  
granisétron  
griséofulvine  
guanéthidine

Lipur®  
Gentalline®, Gentogram®  
Harmonet®, Méliane®, Moneva®  
Daonil®, Euglucan®  
  
Lénital®, Elbétrine®, Natirose®  
Lutreléf®  
Zoladex®  
Kytril®  
Griséfuline®  
Isméline®

## H

halofantrine  
halopéridol  
halothane  
HCG  
héparine  
héparine de bas poids  
moléculaire  
hexachlorocyclohexane  
(lindane)  
hydrochlorothiazide  
hydrocortisone  
  
hydroxycobalamine  
hydroxyprogesterone

Halfan®  
Haldol®  
Fluothane®  
Gonadotrophine chorionique Endo®  
Liquémine®, Calciparine®, Cuthéparine®

Fragmine®, Hémoclar®, Fraxiparine®

Aptiria®, Élentol®  
Esidrex®  
Hydrocortisone Roussel, Hydrocortisone  
Upjohn  
Dodécavit®, Novobédouze®  
Tocogestan®, **progesterone retard Pharlon**

## I

ibuprofène  
idoxuridine  
ifosfamide  
iloprost  
imipramine  
indométacine  
interféron a2a  
interféron a2b  
interféron P  
ipratropium  
isoconazole  
isoflurane  
isoniazide  
isoprénaline  
isosorbide (dinitrate)  
isotrétinoïne  
isradipine  
itraconazole

Brufen®, Advil®  
Iduviran®  
Holoxan®  
Ilomédine®  
Tofranil®  
Indocid®, Dolcidium®  
Roféron A®  
Introna®  
Bêtaféron  
Atrovent®  
Fazol®  
Forane®  
Rimifon®  
Isuprel®  
Risordan®, **Langoran®**  
Roaccutane®  
Icaz LP®  
Sporanox®

**josamycine**

Josacine®

## K

kanamycine

Kamycine®

kétamine  
kétoconazole

Kétalar®, Kétamine Panphanna  
Kétoderm®, Nizoral®

## L

lactulose  
lamotrigine  
lansoprazole  
leuproréline  
lévodopa  
lévodopa + bensérazide  
lévodopa + carbidopa  
lévomépromazine  
lévothyroxine  
lidocaïne

Duphalac®  
Lamictal®  
Lanzor®, Ogast®  
Lucrin®  
Larodopa®  
Modopar®  
Sinemet®  
Nozinan®  
Levothyrox®, L-thyroxine Roche  
Lidocaïne Aguettant, Xylocaïne®  
Xylocard®, Xylocaïne®

lincomycine  
lindane  
lisinopril  
lisuride  
lithium  
lomustine  
lopéramide •  
loratadine  
lorazépam  
losartan  
lynestrénol  
lypressine

Lincocine®  
Aphthiria®  
Prinivil®, Zestril®  
Arolac®, Dopergine®  
Neurolithium®, Téralithe®  
Bélustine®  
Imodium®  
Clarityne®  
Temesta®  
Cozaar®  
Ovariostat®, **Ovamezzo®**  
Diapid®

## M

mannitol  
maprotiline  
méclozine  
médroxyprogestérone  
(acétate)  
méfloquine  
melphalan  
ménadiène  
6-mercaptopurine  
mésalazine  
mesna  
mestérolone  
métamizole  
méténolone  
metformine  
méthimazol = **thiamazol**  
méthohexital  
méthotrexate  
méthyl-DOPA  
méthysergide  
métoclopramide  
métoprolol  
métronidazole  
mexiléline

Manicol®, **mannitol**  
Ludimil®  
Agyrax®

Prodasone®, Dépo-provera®  
Lariam®  
Aikéran®  
Bilkaby®, Cépévit®  
Purinéthol®  
Pentasa lavement®  
Mucofluid®  
Proviron®  
Novalgine®, Viscéralgine®  
Primobolan®  
Glucinan®, Glucophage®, Stagid®  
Néo-Mercazol®  
Brietal®  
Ledertrexate®  
Aldomet®, Equibar®  
désemil Sandoz  
Primpéran®, Anausin métoclopramide  
Lopressor®, Seloken®  
Flagyl®  
Mexitil®

meziocilline  
miansérine  
miconazole  
midazolam  
mifépristone  
minocycline  
minoxidil  
misoprostol  
moclobémide  
molsidomine  
morphine

## N

**N-acétylcystéine**  
nadolol  
nalbuphine  
nalidixique (acide)  
naloxone  
naltrexone  
nandrolone  
naproxène  
N-butylscopolamine  
nédocromil  
néomycine  
néostigmine  
**nétilmicine**  
nicardipine  
nifédipine  
nimodipine  
nitrazépam  
nitrendipine  
nitroglycérine / trinitrine  
nitroprussiate de sodium  
noradrénaline  
nordiazépam/nordazépam  
noréthistérone  
norfloxacin  
nortriptyline  
noscapine  
nystatine

## O

octréotide  
ofloxacine  
oméprazole  
ondansétron  
orciprénaline  
oxacilline  
oxazépam  
oxiconazole  
oxprénolol  
oxymétazoline  
oxytocine

Baypen®  
Athymil®, Miansérine Merck  
Daktarin®  
Hypnovel®  
Mifégyne (RU 486)  
Mynocine®  
Lonoten®, **Alopexil®**  
Cytotec®  
Moclamine®  
Corvasal®  
Moscontin®

Exomuc®, **Fluimucil®**  
Corgard®  
Nubain®  
Negram®  
Narcan®  
Nalorex®  
Durabolin®, **Anadoi®**  
Apranax®  
Buscopan®  
Tilade®  
néomycine **Diamant**  
Prostigmine®  
Nétromicine®  
Loxen®  
Adalate®  
Nimotop®  
Mogadon®  
Baypress®, **Nidrel®**  
Trinitrine®  
Nipride®  
Levophed®  
Praxadium®  
Norfor®, **Ovariostat®**  
Noroxine®  
Psychostyl®, Altilev®  
Tussisédal®  
Mycostatine®, Nysporil®

Sandostatine®  
Oflocet®  
Antra®  
Zophren®  
Alupent®  
Bristopen®  
Seresta®  
Fonx®  
Trasicor®  
Iliadine®  
Syntocinon®

**P**

paclitaxel	Taxol®
pamidronique (acide)	Arédia®
pancuronium	Pavulon®
pantoprazole	Eupantol®
papavérine	Albatran®, Dicertan®, Oxadilène®
paracétamol	Akindol®, Doliprane®, Efferalgan®, Tylenol®
paromomycine	Humagel®
paroxétine	Deroxat®
penbutolol	Betapressine®
D-pénicillamine	Trolovol®
pénicilline G	Spécilline G®, Biclinocilline®, Extencilline®
pénicilline V	Oracilline®, Oспен®
pentazocine	Portai®
pentoxifylline	Torental®
périndopril	Coversyl®
péthidine	Dolosal®
phénobarbital	Gardénal®
phénolphtaléine	Mucinum®, <b>Purganol®</b>
phénoxy méthyl-pénicilline	Oracilline®, Oспен®
phentolamine	Régistine®
phénylbutazone	Butazolidine®, Camdol®
phénytoïne	Di-hydan®
physostigmine / ésérine	génésérine
phytoménadione / <b>vit. K</b>	vitamine K <sub>1</sub>
pilocarpine	Vitacarpine®, pilo 1
pindolol	Visken®
pipéracilline	Pipérilline®
pirenzépine	Gastrozépine®
pirétanide	Eurelix®
piroxicam	Feldène®, Olcam®
pizotifène	Sanmigran®
plicamycine	Mithracine®
polymixine B	Colimycine®
pravastatine	Elisor®
prazépam	Lysanxia®
praziquantel	Biltricide®
prazosine	Minipress®
prednisolone	Solupred®, Hydrocortancyl®
prednisone	Cortancyl®
prilocaine	Citanest®
primidone	Mysoline®
probenécide	Bénémide®
probenécide + <b>ampicilline</b>	Prototapen®
procaïne	Novocai'ne®
progestérone	Progestogel®, Utrogestan®
proguanil	Paludrine®
prométhazine	Phénergan®, Dolsom®
propafénone	Rythmol®
propofol	Diprivan®
propranolol	Aviocardyl®, Beprane®
propylthiouracile	propylthiouracile PCH
protamine	protamine Choay



pyrazinamide  
pyridostigmine  
pyridoxine  
pyriméthamine + **sulfadoxine**

Pirilène®  
Mestinon®  
Bécilan®, Aspardoxine®, vitamine B6,  
Fansidar®

**Q**  
quinapril  
quinidine  
quinine  
quinoléine (**dérivés**)  
quinolone

Acuitel®, Korec®  
Cardioquine®, Longacor®  
Arsiquinoforme®, Quinimax®  
Direxiodé®, Intétrix®  
voir acide nalidixique et dérivés

**R**  
ramipril  
ranitidine  
réserpine  
rifabutine  
rifampicine  
roxithromycine

Triatec®  
Azantac®, Raniplex®  
Serpasil®  
Ansapine®  
Rifadine®, Rimactan®  
Claramid®, Ruid®

**S**  
salbutamol  
salicylique (**acide**)  
salmétérol  
scopolamine  
sélégiline  
simvastatine  
sitostérol  
somatostatine  
sorbitol  
sotalol  
spiramycine  
spironolactone  
streptokinase  
streptomycine  
succinylcholine/suxaméthonium  
sucralfate  
sulbactam  
sulfadoxine + pyriméthamine  
sulfaméthoxazole  
+ triméthoprime  
sulfasalazine /salazosulfapyridine  
sulfinpyrazone  
sulprostone  
sumatriptan

Salbumol®, Ventoline®  
acide salicylique  
Serevent®  
Scopos®  
Déprényl®  
Lodales®, Zocor®  
p-sitostérol  
Modustatine®, somatostatine UCB  
sorbitol Delalande, **nombreuses préparations**  
Sotalex®  
Rovamycine®  
Aldactone®, Spiroctan®  
Kabikinase®, Streptase®  
streptomycine Diamant  
Célocurine®  
Kéal®, Uicar®  
Unacim®  
Pansidar®  
  
Bactrim®, Eusaprim®, Bactémod®  
Salazopyrine®  
Anturan®  
Nalador®  
hnigrane®

**T**  
tacrine  
tacrolimus  
tazobactam  
témazépam  
téniposide  
terbutaline

Cognex®  
Prograf®  
Tazocilline®  
Nonnison®  
véhem Sandoz  
Bricanyl®

terfénadine	Teldane®
testostérone	Pantestone®, Androtardyl®, Lontanyi®
tétracaïne	Drill®, Oromédine collutoire, Hexomédine collutoire, Otyloi®
tétrazoline	Constrilia®
thalidomide	thalidomide PCH
théophylline	Inophylline®, théophylline Bruneau
thiopental	Pentothal®
thiotépa	thiotépa Roger <b>Bellon</b>
thyroxine	Levothyrox®, <b>L-thyroxine Roche</b>
ticarcilline	Ticarpaen®
ticlopidine	<b>Ticlid®</b>
timolol	Timacor®
tinidazole	Fasigyne®
tobramycine	Nebcine®
tolbutamide	Dolipol®
t-PA	Actilyse®
trandolapril	Gopten®, Odrik®
tranexamique (acide)	Exacyl®, <b>Frénolyse®</b>
tranylcypromine	Tylciprine®
triamcinolone	Tédarol®, <b>Kenacort®</b> , <b>Tibicorten®</b>
triamtèrene	Téram®
triazolam	Halcion®
trifluopérazine	Terfluzine®
trifluridine	Virophtha®
triiodothyronine	Cynomel®
triméthoprime + <b>sulfamide</b>	Bactrim®, Eusaprim®
triptoréline	Décapeptyl <b>LP</b>
tropicamide	Mydriaticum®
tropisetron	Navoban®
tyrothricine	Maxi-tyro®, Pharyngine®

## U

urokinase	Actosolv®, urokinase Choay
ursodésoxycholique (acide)	Arsacol®, Ursolvan®

## V

### **valproïque** (acide)

vancomycine	Dépakine®, valproate de sodium, Roland-Marie
vécuronium	Vancocine®
vérapamil	Norcuron®
vidarabine	Arpamyl®, <b>isoptine®</b>
vigabatrine	Vira-A®
vinblastine	Sabril®
	Velbé®
	<b>Oxovinca®</b> , <b>Pervincamine®</b> , <b>Pariéval®</b> , <b>Vincafor®</b>
vincristine	Oncovin®
vitamine <b>B<sub>6</sub></b>	Bécilan®, <b>Aspardoxine®</b>
vitamine <b>B<sub>12</sub></b>	Dodécavit®, <b>Novobedouze®</b>
vitamine D	Stérogyl®, <b>Vitadone®</b>

**W**

warfarine

Coumadine®

**X**

xylométhazoline

Otrivine®

Hivid®

Retrovir®

Ivadal®, Srimox®

Imovane®

Dénomination commerciale	Nom de la substance
A	
Actilyse®	t-PA
Actosolv®	urokinase
Acuitel®	quinalapril
Acylanide®	acétyl-digoxine
Adalate®	nifédipine
Adrénaline Aguetant®	adrénaline
Adriblastine®	doxorubicine
Advil®	ibuprofène
Agram®	amoxicilline
Agyrax®	méclozine
Akindol®	paracétamol
Akineton®	bipéridène
Albatran®	papavérine
Aldactone®	spironolactone
Aldomet®	méthyl-DOPA
Aikéran®	melfhalan
Allerga®	diphénhydramine
Allochrysine®	aurothiopropanol sulfonate
Alloférine®	alcuronium
Alopexy®	minoxidil
Alphacaïne®	articaïne
Altilev®	nortriptyline
Alupent®	orciprénaline
Amikiin®	amikacine
Amodex®	amoxicilline
Amycor®	bifonazole
Anador®	nandrolone
Anahelp®	adrénaline
Anakit®	adrénaline
Anausin®	métoclopranride
Ancotil®	flucytosine
Androcur®	cyprotérone (acétate)
Androtardyl®	testostérone
Anexate®	flumazénil
Anrate®	benzbromarone + allopurinol
Ansatipline®	rifabutine
Antra®	oméprazole
Anturan®	sulfinpyrazone
Aptiria®	hexachlorocyclohexane/lindane
Apranax®	naproxène
Aptine®	alprénolol
Aracytine®	cytarabine
Aredia®	acide pamidronique
Arolac®	lisuride
Arpamyl®	vérapamil
Arsacol®	acide ursodésoxycholique
Arsiquinofonne®	quinine
Ascofer®	fer
Aspardoxine®	pyridoxine/vitamine B <sub>6</sub>
aspirine	acide acétylsalicylique

Asthmalgine®	éphédrine
Athérolip 500®	clofibrate
Athymil®	miansérine
Atropine Aguetant®	atropine
Atrovent®	ipratropium
Augmentin®	clavulanique (acide) + amoxicilline
Aviocardyl®	propranolol
Azantac®	ranitidine

bacitracine <b>Diamant</b>	bacitracine
Bactekod®	sulfaméthoxazole + <b>triméthoprime</b>
Bactrim®	sulfaméthoxazole + <b>triméthoprime</b>
Baypen®	mezioicilline
Baypress®	nitrendipine
Bécilan®	pyridoxine/vitamine <b>B<sub>6</sub></b>
Bécotide®	béclométasone
Béfizai®	bézafrilate
Bélustine®	lomustine
Bénémide®	probénécide
Benzo-gynoestryl®	estradiol (benzoate)
Beprane®	propranolol
Berotec®	fénotérol
Bétaferon®	interféron (i)
Bétanol®	métipranolol
Betapressine®	penbutolol
Bexol®	codéine
Biclinocil®	pénicilline G
Bilkaby®	ménadione
Biltricide®	praziquantel
Bisolvon®	bromhénine
bléomycine <b>Roger Bellon</b>	bléomycine
Bricanyl®	terbutaline
Briem®	bénazepril
Brietal®	méthohexital
bristamox	amoxicilline
Bristopen®	oxacilline
Bromocodyl®	codéine
Brufen®	ibuprofène
Burinex®	bumétanide
Buscopan®	N-butyl scopolamine
Butazolidine®	phénylbutazone

## C

Calciparine®	héparine
Calcitar®	calcitonine
Calsyn®	calcitonine
Camphopneumine®	codéine
Capergyl®	dihydroergotoxine
Capramol®	acide $\epsilon$ -aminocaproïque
Captolane®	captopril

Cardioquine®	quinidine
Carudol®	phénylbutazone
Catalgine®	acide acétylsalicylique
Catapressan®	clonidine
Caverject®	alprostadil
Cébénicol®	chloramphénicol
Cefobis®	céfopérazone
Celectol®	céliprolol
Celltop®	étoposide
Célocurine®	succinylcholine/suxaméthonium
Cemix®	cefménoxime
Cépévit®	ménadione
Céporexine®	céfalexine
Cérubidine®	daunorubicine
Chenodex®	acide chénodésoxycholique
Chibro-proscar®	finastéride
chibro-atropine	atropine
Chilral®	éphédrine
Chloraminophène®	chlorambucil
Chlorumagène®	magnésium (hydroxyde)
Cibacalcine®	calcitonine
Cibacène®	bénazépril
Ciflox®	ciprofloxacine
Cinatest®	prilocaine
cisplatine	cisplatine
Cisplatyl®	cisplatine
Claforan®	céfotaxime
Clamoxyl®	amoxicilline
Claramid®	roxithromycine
Clarityne®	loratadine
Clastoban®	acide clodronique
Clofirem®	clofibrate
Clomid®	clomifène
Cloranautine®	dimenhydrinate
Cognex®	tacrine
colchicine <b>Houdé</b>	colchicine
Colchimax®	colchicine
Colimycine®	polymyxine B
Constrilia®	tétrazoline
Contalax®	bisacodyl
Coragoxine®	digoxine
Corbionax®	amiodarone
Cordarone®	amiodarone
Corgard®	nadolol
Cortancyl®	prednisone
cortisone Roussel	cortisone
Corvasal®	molsidomine
Coumadine®	warfarine
Coversyl®	périndopril
Cozaar®	losartan
Cromoptic®	cromoglycate = acide cromoglicique
Cuthéparine®	héparine
Cymevan®	ganciclovir



Cynomel®  
Cytotec®

triiodothyronine  
misoprostol

# D

Daktarin®  
Dalacine®  
Dantrium®  
Daonil®  
Décadron®  
Décapeptyl®  
Dédrogyl®  
Dépakine®  
Dépo-provera®  
Déprényl®  
Dergotamine®  
Deroxat  
Désatura®  
désemil **Sandoz**  
Desférol®  
Désuric®  
Detensiel®  
Détoxalgine®  
Dexambutol®  
Di-hydan®  
Diamox®  
Diapid®  
Diarsed®  
Dicertan®  
Diclocil®  
Didronel®  
digitaline Nativelle  
Diprivan®  
Direxiod®  
Distilbène®  
Disulone®  
Dobutrex®  
Docémine®  
Dodécavit®  
Dolcidium®  
Dolipol®  
Doliprane®  
Dolosal®  
Dolsom®  
Donormyl®  
Dopergine®  
Doxygram®  
Dram aminé®  
Drill®  
Droleptan®  
dulcolax  
Duphalac®  
Durabolin®

miconazole  
clindamycine  
dantrolène  
glibenclamide  
dexaméthasone  
triptoréline  
calcifédiol/25-OH-D<sub>3</sub>  
valproïque (acide)  
médroxyprogestérone (acétate)  
sélégiline  
dihydroergotamine  
paroxétine  
benzbromarone  
méthysergide  
déféroxamine  
benzbromarone + allopurinol  
bisoprolol  
acide acétylsalicylique  
éthambutol  
phénytoïne  
acétazolamide  
vasopressine (lysine)  
diphénoxyate  
papavérine  
dicloxacilline  
acide étidronique  
digitoxine  
propofol  
quinoléine (dérivés)  
diéthylstilbestrol  
dapsone  
dobutamine  
cyanocobalamine  
hydroxocobalamine/vitamine B<sub>12</sub>  
indométacine  
tolbutamide  
paracétamol  
péthidine  
prométhazine  
doxylamide  
lisuride  
doxycycline  
dimenhydrinate  
tétracaïne  
dropéridol  
bisacodyl  
lactulose  
nandrolone

## E

Edalène®	cimétidine
Édécrine®	acide étacrynique
Edex®	alprostadil
Édulcor®	codéine
Efferalgan®	paracétamol
Effortil®	éthyléfrine
Elavil®	amitriptyline
Elbétrine®	glycéryltrinitrate (nitroglycérine)
Élentol®	hexachlorocyclohexane/lindane
Elisor®	pravastatine
Endoxan®	cyclophosphamide
Equibar®	méthyl-DOPA
Ergodose®	dihydroergotoxine
Erypo®	érythropoiétine
Érythrocline®	érythromycine
érythrogram	érythromycine
Esidrex®	hydrochlorothiazide
Estemid®	érythromycine
Estraderm®	estradiol (percutané)
Estrofem®	estradiol + estriol
éthinyloestradiol <b>Roussel</b>	éthinyloestradiol
Ethrane®	enflurane
Etiaxil®	aluminium (chlorure)
Eucalyptine <b>Le Brun®</b>	codéine
Euglucan®	glibenclamide
Eulexine®	flutainide
Eupantol®	pantoprazole
Euphon®	codéine
Eurelix	pirétanide
Eusaprim®	cotrimoxazole
Exacyl®	acide tranexamique
Exomuc®	acétylcystéine
Extencilline®	benzathine pénicilline/pénicilline G

## F

Fansidar®	pyriméthanone + sulfadoxine
Fasigyne®	tinidazole
Fazol®	isoconazole
Feldène®	piroxicam
fentanyl Janssen	<b>fentanyl</b>
Fero-grad®	fer
Ferrostrane®	fer
Fiboran®	aprimidine
Flagyl®	métronidazole
Flavoquine®	amodiaquine
Flécaïne®	flécaïnide
Flodil®	félodipine
Floxyfral®	fluvoxamine
Pluanxol®	flupentixol
fludrocortisone	fludrocortisone
Fluimucil®	acétylcystéine

fluorouracile **Roche**

Fluothane®

Fonx

Forane®

Fortal®

Fortum®

Foscavir®

Fozitec®

Fractal®

Fragmine®

Fraxiparine®

Frénolyse®

Fumafer®

Fungizone®

fluorouracile

halothane

oxiconazole

isoflurane

pentazocine

ceftazidime

foscarnet

fosinopril

fluvastatine

héparine de bas poids moléculaire

héparine de bas poids moléculaire

acide tranexamique

fer

amphotéricine B

**G**

Gardénal®

Gastrozépine®

Gel de polysilane

Génésérine®

Gentalline®

Gentogram®

Glucinan®

Glucophage®

Glucor®

Gonadotrophine

chorionique Endo®

Gopten®

Griséfuline®

Gynergène®

Gynoviane®

phénobarbital

pirenzépine

diméticone

physostigmine/ésérine

gentamicine

gentamicine

metformine

metformine

acarbose

**HCG**

trandolapril

griséofulvine

ergotamine

éthinyiestradiol

**H**

Haemaccel®

Halcion®

Haldol®

Halfan®

Harmonet®

Hémineurine®

Hémocaprol®

Hémoclar®

Hémodex®

Hexomédine®

Hibidil®

Hismanal®

Hivid®

Holoxan®

Humagel®

Hydrocortancyl®

hydrocortisone **Roussel**

Hygroton®

gélâtines

triazolam

halopéridol

halofantrine

gestodène

clométiazole

acide e-aminocaproïque

héparine de **bas poids moléculaire**

dextran

tétracaïne

chlorhexidine

astémizole

zaïcitabine

ifosfamide

paromomycine

prednisolone

cortisol/hydrocortisone

chlortalidone

Hyperstat®	diazoxide
Hypnomidate®	étomidate
Hypnovel®	midazolam

## I

Icaz®	isradipine
Iduviran®	idoxuridine
Ikaran®	dihydroergotamine
Ilomédine®	iloprost
Imigrane®	<b>sumatriptan</b>
Imodium®	lopéramide
Imovane®	zopiclone
Imurel®	azathioprine
Indocid®	indométacine
Iniprol®	aprotinine
Inocor®	amrinone
Inophylline®	théophylline
Intérix®	quinoléine (dérivés)
Introna®	interféron a2b
Isméline®	guanéthidine
Isoptine®	vérapamil
Isopto-carbachol®	carbachol
Isuprel®	isoprénaline
Ivadal®	zolpidem

## J

Josacine®	josamycine
Justor	cilazapril
Juvépirine®	acide acétylsalicylique

## K

Kabikinase®	streptokinase
Kamycine®	kanamycine
Kaologeais®	kaolin
Kéal®	sucralfate
Kéforal®	céfalexine
Kenacort®	triamcinolone
Kerlone®	bétaxolol
Kétalar®	kétamine
Kétoderm®	kétoconazole
Kiadone®	éphédrine
Korec®	quinalapril
Kytril®	granisétron

## L

Laccoderme Dalibour®	zinc (oxyde)
Lamictal®	lamotrigine
Lamprène®	clofazimine
Langoran®	<b>isosorbide</b> (dinitrate)

Lanzor®	lansoprazole
Largactil®	chlopromazine
Lariam®	méfloquine
Larodopa®	lévodopa
Laroxyl®	amitriptyline
Lasilix®	furosémide
Ledertrexate®	méthotrexate
Lénital®	glycéryltrinitrate (nitroglycérine)
Lescol®	fluvastatine
Levophed®	noradrenaline
Levothyrox®	thyroxine
lexomil Roche	bromazépan
Lincocine®	lincomycine
Liorésal®	baclofène
Lipavlon®	clofibrate
Lipur®	gemfibrozil
; Liquemine®	héparine
Locéryl®	amorolfine
Lomudal®	cromoglycate = acide cromoglicique
Longacor®	quinidine
Lonoten®	minoxidil
Lontanyï®	testostérone
Lopressor®	métoprolol
Lopril®	captopril
Loxen®	nicardipine
L-thyroxine Roche	thyroxine
Lucrin®	leuproréline
Ludiomil®	maprotiline
Lutéran®	chlormadinone
Lutreléf®	gonadoréline
Lysanxia®	prazépam
Lytos®	acide clodronique

M	
Mag2®	magnésium (hydroxyde)
Manicol®	mannitol
mannitol	mannitol
Mantadix®	amantadine
• Maxi-tyro®	tyrothricine
Médrocyl®	méthylprednisolone
Médrol®	méthylprednisolone
Méliane®	gestodène
Méréprine®	doxylamide
Mestinson®	pyridostigmine
Méthergin®	méthylergométrine
métoclopramide	métoclopramide
Mexitil®	mexilétine
Mifégyne®	mifépristone
Mikelan®	cartéoloi
millianoviar	éthiny-lestradiol
Minipress®	prazosine
Minirin®	desmopressine/ADH

Misulban®	busulfan
Mitracine®	mithramycine / plicamycine
Moclamine®	moclobémide
Modamide®	amiloride
Modécate®	fluphénazine
Moditen®	fluphénazine
Modopar®	lévodopa + bensérazide
Modustatine®	somatostatine
Mogadon®	nitrazépam
Moneva®	gestodène
Moscontin®	morphine
Motilium®	dompéridone
Mucinum®	phénolphtaléine
Mucofluid®	me&na
Mucolator®	acétylcystéine
Muxol®	ambroxol
Myambutol®	éthambutol
Mycostatine®	nystatine
Mydriaticum®	tropicamide
Mynocine®	minocycline
Mysoline®	primidone

## N

Nalador®	sulprostone
Nalorex®	naltrexolone
Narcan®	naloxone
Nasalide®	flunisolide
Natirose®	glycéryltrinitrate (nitroglycérine)
Nausicalm®	dimenhydrinate
Navoban®	tropisétro
Nebcine®	tobramycine
Négram®	acide nalidixique
Néo-codion®	codéine
Néo-mercazole®	carbimazole
néomycine Diamant	néomycine
Néoral®	ciclosporine
Népressol®	dihydralazine
nétromicine	nétilmicine
Neurolithium®	lithium
Neurontin®	gabapentine
Nidrel®	nitrendipine
Nimotop®	nimodipine
Nipride®	nitroprussiate de sodium
Nivaquine®	chloroquine
Nizoral®	kétoconazole
Norcuron®	vécuronium
Norfor®	noréthistérone
Noriel®	flunitrazépam
Normison®	témazépam
Noroxine®	norfloxacin
Novalgine®	métamizole
Novazam®	diazépam



Novobédouze®	hydroxycobalamine/vitanune <b>B<sub>12</sub></b>
Novocaïne®	procaine
Nozinan®	lévomépromazine
Nubain®	nalbuphine
Nysporil®	nystatine

## O

Odrik®	trandolapril
œstrogel®	estradiol (percutané)
Oflocet®	ofloxacin
Ogast®	lansoprazole
Olcam®	piroxicam
Oncovin®	vincristine
Ophtaphénicol®	chloramphénicol
Opticron®	cromoglycate = acide cromoglicique
Oracilline®	pénicilline V
Oromédine®	tétracaine
Ospen®	pénicilline V
Otrivine®	xylométhazoline
Otyloi®	tétracaine
Ovamezzo®	lynestrénol
Ovariostat®	éthinyloestradiol + lynestrénol
Ovestin®	estriol
Oxadilène®	papavérine
Oxovinca®	vincamine

## P

Paludrine®	proguanil
Pantestone®	testostérone
Paraplatine®	carboplatine
Pariéval®	vincamine
Parlodel®	bromocriptine
Pavulon®	pancuronium
Pentasa lavement®	mésalazine
Pentothal®	thiopental
Pepdine®	famotidine
Pepsane®	diméticone
Péridys®	dompéridone
Pergotime®	clomifène
Pertofran®	désipramine
Pervincamine®	vincamine
Pévaryl®	éconazole
Phanurane®	canrénone
Pharyngine®	thyrothricine
Phénergan®	prométhazine
phospholine iodide	ecothiopate
pilo 1	pilocarpine
Pipérilline®	<b>pipéracilline</b>
Pirilène®	pyrazinamide
Plasmacair®	dextrans
Plasmagel®	gélatines

Plasmion®	gélatine
Plurexid®	chlorhexidine
Pondéral®	fenfluramine
Praxadium®	nordazépam
Prepulsid®	cisapride
Primobolan®	méténolone
Primpéran®	métoclopramide
Prinvil®	lisinopril
Prodasone®	médroxyprogestérone (acétate)
progestérone retard Pharion	hydroxyprogestérone
Progestogel®	progestérone
Prograf®	tacrolimus
Progynova®	estradiol (valérate)
Propiocrine®	érythromycine
Prostigmine®	néostigmine
Prostine E <sub>2</sub> ®	dinoprostone
Prototapen®	probénécide + ampicilline
Proviron®	mestérolone
Prozac®	fluoxétine
Psychostyl®	nortriptyline
Pulmicort®	budésonide
Purganol®	phénolphtaléine
Purinéthol®	6-mercaptopurine
Pyopen®	carbénicilline

## Q

Questran®	colestyramine
Quinimax®	quinine

## R

Raniplex®	ranitidine
Regitine®	phentolamine
Renitec®	énalapril
Réopro®	abciximab
Rétrovir®	azidothymidine/zidovudine
Rhonal®	acide acétylsalicylique
Ridauran®	auranofine
Rifadine®	rifampicine
Rimactan®	rifampicine
Rimifon®	isoniazide
Risordan®	isosorbide (dinitrate)
Rivotril®	clonazépam
Roaccutane®	isotrétinoïne
Rocaltrol®	calcitriol/1,25-OH <sub>2</sub> -D <sub>3</sub>
Rocéphine®	ceftri axone
Roféron A®	interféron a2a
Rohypnol®	flunitrazépam
Rovamycine®	spiramycine
Ruiid®	roxithromycine
Rythmarone®	amiodarone
Rythmodan®	disopyramide
Rythmol®	propafénone

<b>S</b>		
•	Sabril®	vigabatrine
•	Salazopyrine®	sulfasalazine/salazosulfapyridine
<b>BF</b>	Salbumol®	salbutamol
	Sandimmun®	cyclosporine / ciclosporine
	Sandostatine®	octréotide
	Sanmigran®	pizotifène
	Scopos®	scopolamine
<b>S</b>	Sectral®	acébutolol
•	Securopen®	aziocilline
•	Séglor®	dihydroergotamine
•	Seloken®	métoprolol
<b>S</b>	Sérista®	oxazépam
<b>H</b>	Sérévent®	salmétérol
<b>S</b>	Serpasil®	résérpine
<b>S</b>	Sélim®	flunarizine
<b>f</b>	Sinemet®	carbidopa + lévodopa
<b>S</b>	Sinex Lachartre	oxymétazoline
<b>S</b>	Sintrom®	acénocoumarol
<b>K</b>	Sisoline®	sisomicine
<b>R</b>	(3-Sitostérol	sitostérol
<b>S</b>	Solnicol®	chloramphénicol
<b>S</b>	Soludactone®	canrénone
<b>H</b>	Solupred®	prednisolone
<b>l</b>	Soprol®	bisoprolol
•	Soriatane®	alcitrétine
•	Sotalex®	sotalol
<b>H</b>	Spanor®	doxycycline
<b>K</b>	Spasmag®	magnésium (sulfate)
•	Speciafoldine®	acide folique
<b>l</b>	SpécillineG®	pénicilline G
•	Spiroctan®	spironolactone
•	Sporanox®	itraconazole
• <b>I</b>	Stagid®	metiormine
•	Staporos®	calcitonine
•	Stédiril®	éthinyloestradiol
•	Stérogyl®	vitamine D
•	Stiinox®	zolpidem
•	Streptase®	streptokinase
<b>f</b>	streptomycine Diamant	streptomycine
<b>S</b>	Suprane®	desflurane
<b>S</b>	Suprefact®	busérelina
	Surbronc®	ambroxol
	synactène	ACTH
<b>sf</b>	Syntocinon®	oxytocine
<b>T</b>		
	Tagamet®	cimétidine
<b>(</b>	Taloxa®	felbamate
<b>î</b>	Taxol®	paclitaxel
<b>T</b>	Tazocilline®	tazobactam
<b>T</b>	Tédarol®	triamcinolone

Tédralan®	éphédrine
Tégretol®	carbamazépine
Teldane®	terfénadine
Témesta®	lorazépam
Temgésic®	buprénorphine
Ténormine®	aténolol
Téralithe®	lithium
Terfluzine®	trifluopérazine
Téram®	triamtère
Thalidomide®	thalidomide
théophylline Bruneau	théophylline
thiotépa Roger Bellon	thiotépa
Tibicorten®	triamcinolone
Ticarpen®	ticarcilline
Ticlid®	ticlopidine
Tifomycine®	chloramphénicol
Tigason®	étrétinate
Tilade®	nédocromil
Tildiem®	diltiazem
Timacor®	timolol
Tixair®	acétylcystéine
Tocogestan®	hydroxyprogestérone
Tofranil®	imipramine
Tolexine®	doxycycline
Tolyprine®	azapropazone
Torental®	pentoxifylline
Totapen®	ampicilline
Tracrium®	atracurium
Transcycline®	rolitétracycline
Trasicor®	oxprénolol
Trécator®	éthionamide
Triatec®	ramipril
Triflucan®	fluconazole
Trimysten®	clotrimazole
trinitrine	nitroglycérine/trinitrine
Trolovol®	D-pénicillamine
Trusopt®	dorzolamide
Tussisédal®	noscapi
Tylciprine®	tranylcypromine
Tylenol®	paracétamol

## U

Ulcarr®	sucralfate
Unacim®	sulbactam
Urgo-spray®	chlorhexidine
Urion®	alfuzosine
urokinase Choay	urokinase

Ursolvan®	acide ursodésoxycholique
Utrogestan®	progestérone

## V

Valium®	diazépam
valproate de sodium Roland-Marie	acide valproïque
Vancocine®	vancomycine
Vamoline®	désogestrel
Véhem®	téniposide
Velbé®	vinblastine
Ventoline®	salbutamol
Vératran®	clotiazépam
Vibramicyne®	doxycycline
Videx®	didanosine
Vincafor®	vincamine
Vira-A®	vidarabine
Virophtha®	trifluridine
Viscéralgine®	métamizole
Visken®	pindolol
Vitacarpine®	pilocarpine
Vitadone®	vitamine D
vitamine B <sub>6</sub>	pyridoxine
vitamine B <sub>12</sub>	cyanocobalamine
vitamine D <sub>3</sub>	cholécalficérol
vitamine K <sub>1</sub>	phytoménadione
Voldal®	diclofénac
Voltarène®	diclofénac

## X

Xanturic®	allopurinol
Xatral®	alfuzosine
Xylocaïne®	lidocaïne
Xylocard®	lidocaïne

## Z

Zarontin®	éthosuximide
Zestril®	lisinopril
Zithromax®	azithromycine
Zocor®	simvastatine
Zoladex®	goséréline
Zophren®	ondansétron
Zovirax®	aciclovir
Zyloric®	allopurinol
Zymofren®	aprotinine

# Index

- Abciximab 148
- Acarbose 168
- Accommodation 98
- Accouchement 241
  - inhibition/stimulation **126**
  - et prostaglandines **194**
- ACE, *Angiotensin Converting Enzyme* 35, 124
- Acébutolol 94
- Acénocoumarol 145
- Acétazolamide 160,161
- Acétique (acide) 35
- Acétylateurs rapides ou lents 278
- Acétylcholine, ACh 34,82,98, 180
  - et antidépresseurs 228
  - dégradation 100
  - formation du suc gastrique 164
  - libération 100
  - et maladie de Parkinson **186**
  - et neuroleptiques 234
  - structure 35, 101, 103,185
  - synthèse 100
- Acétylcholine (récepteurs)
  - muscariniques 98
  - nicotiniques 98
- Acétylcholinestérase 100,102, 184
  - inhibiteurs, 184
- Acétylcoenzyme A
  - intermédiaire de synthèse d'ACh 100
  - réaction de conjugaison 38
- N-Acétylcystéine
  - comme expectorant 318
  - et empoisonnement par le paracétamol 196
- Acétyldigoxine 132
- N-Acétylglucosamine 266
- N-Acétylmuramique (acide) 266
- Aciclovir 284
- Acétylsalicylique (acide) 34,142,148, 196,198,200
  - et agrégation plaquettaire 148
  - métabolisme 34
  - migraine 316
  - régulation thermique 200
- Acides
  - anti-inflammatoires 196
  - biliaires 152
  - gras 20, 153
  - inhibiteurs de la production **164**
  - neutralisation 164
  - organiques et désinfection 286
  - et pénicillines 266
  - sécrétion 164
  - et urée 310
- Acidose lactique 260
- Acipimox 154
- Acitrétine 74
- Acroléine 113,294
- Acromégalie 240
- ACTH 240,248
- Activité intrinsèque 60,62
- Acylaminopénicilline 268
- Acytransférase 38
- Adaptine 26
- Adénine 295
- Adénohypophyse 240
- Adénome thyroïdien 244
- Adénosine (récepteurs) 320
- Adénosine monophosphate 3' 5' cyclique (AMPC) 66
- Adénylate cyclase 66
- ADH 158, 162, 240
  - et sels de lithium 232
- ADN 272, 282
  - polymérase 282
- Adrénaline 82, 134,204
  - et anesthésie locale **204**
  - et choc anaphylactique 320
  - libération 108
  - structure 87
- Adriamycine 294
- Adsorbants 176
- Aérosols 12, 14
- Affinité 56
  - et énantiosélectivité 62
- Agoniste 60
  - inverse 60
  - partiel 94, 212
  - et transduction **des signaux 66**
- AIDS *voir* SIDA
- Ajmaline 136
- Albumine
  - liaison du calcium 262
  - liaison des médicaments 30



- Alcaloïdes 4
- Alcool
  - benzylique 284
  - comme désinfectant 286
  - et régulation thermique 200
- Alcool déshydrogénase 44
- Alcuronium 182
- Aldéhyde (désinfection) 286
- Aldostérone 158, 246
  - antagonistes 162
- Alendronate 312
- Alfuzosine 90
- Alkylants 294
- Allergie 320
  - et leucotriènes **95**
  - traitement 320
  - types de réactions 72
- Allopathie 76
- Allopurinol 284, 310
- Alloxanthine 310
- Aloès 172
- Alprénolol 95
- Alprostadil 118
- Aluminium
  - hydroxyde 164
  - sels astringents 176
  - silicate 176
- Amanita muscaria 238
- Amantadine 186, 284
  - effet antiparkinsonien 186
  - effet virustatique 284
- Ambroxol 318
- Amide (liaison) 34
- Amidon
  - comme excipient 8
  - propriétés colloïdales **150**
- Amikacine 276, 278
- Amiloride 162, 163
- Aminé biogène 114
- p-Amino-benzoïque (acide) 270
- 7-Amino-céphalosporinique (acide) 248
- Aminoglycosides 265, 274, 276
  - passage à travers les membranes 26
- p-Aminométhyl-benzoïque (acide) 146
- 6-Amino-pénicillanique (acide) 266, 269
- Aminopénicilline 268
- Aminoquinuride 256
- 5-Amino-salicylique (acide) 270
- p-Amino-salicylique (acide) 278
- Amiodarone 136
- Anutriptyline 228
- Ammoniaque 168
- Amorolfine 280
- Amoxicilline 268
- AMPc 66
- Amphétamine 88
  - et dépression 228
- Amphiphilie 206
- Amphotéricine B 280
- Ampicilline 268
- Ampoule 12
- Amrinone 118
- Anabolisants 250
- Analgésiques 194
  - antipyrétiques **194**
  - et asthme 196
- Androgène 250
- Androstérone 250
- Anémie
  - par carence en fer 138
  - et cytostatiques 292
  - hémolytique 70, 72
  - mégaloblastique 138
  - pernicieuse 138
- Anesthésie locale 128, 202, 206, 318
  - spinale 202, 216
- Angine de poitrine 302
  - prévention d'une crise 304
  - traitement 304
- Angiotensin Converting **Enzyme**, ACE 35, 124
- Angiotensinase A 35
- Angiotensine I 34, 124
- Angiotensine II 35, 124
- Angiotensinogène 124
- Anhydrase carbonique (**inhibiteurs de**) 160
- Aniline 301
- Anions 58
- Anophèles 290
- Anorexigènes 88
- Anse (diurétiques de) 20, 156, 160
- Antagonistes 60
  - allostériques 62
  - compétitifs 60
  - fonctionnels 60
- Antagonistes calciques 20, 118, 122, 128
  - et angine de poitrine 302
  - et hypertension 306
- Anthracyclines 294
- Anthranol 175
- Anthrone 175
- Anti-acides 164
  - et tétracyclines 276
- Anti-androgène 250
- Anti-anémique 138

- Anti-angineux 304
  - Anti-arythmiques 134
    - bloquant les canaux sodiques 134
  - Antibiotiques 264
    - cyostatiques 292
    - à spectre large 264
  - Anticholinergiques 186
  - Anticoagulants 144
    - et grossesse 74
    - oraux 144
  - Anticonvulsivants 188
  - Anticorps 72
  - Antidépresseurs **106**
    - comme co-analgésiques 192
    - tricycliques 228,230
  - Antidiabétiques
    - oraux 260
    - sulfonylurés 260
  - Anti-diarrhéiques 176
  - Anti-émétiques 324
  - Anti-épileptiques 181, 188
    - pendant la grossesse 74
  - Anti-helminthiques 288
  - Antihistaminiques 14, 106, **116**
  - Antihistaminiques  $H_1$  116
    - et allergie 320
    - et rhume 318
    - utilisation comme somnifères 220
    - et vomissements 324
  - Antihistaminiques  $H_2$  116, 164
  - Anti-hypertenseurs 306
  - Anti-inflammatoires non stéroïdiens 198,314
  - Anti-malariens 290
  - Anti-métabolites
    - cyostatiques 292,294
    - virustatiques 282, 284
  - Anti-mycotiques 280
  - Anti-parasitaires 288
  - Antiparkinsoniens 106, 181,186
  - Antipyrétiques 196, 318
  - Antiseptiques 286
  - Anti-sympathotoniques 96,128
  - Antithrombine III 146, 148
  - Anti-thrombotiques 146
  - Anxiolyse 224
    - avec des neuroleptiques 234
  - Apofemine 140
  - Apolipoprotéines 152
  - Apoptose 292
  - Appareil juxtaglomérulaire 124
  - Aprindine 136
  - Aprotinine 146
  - Arabinose 283
  - Arachidonique (acide) **194**
  - Area postrema 324
  - Area Under Curve*, AUC 46
  - Arécoline 103
  - Arihalonium lewinii 238
  - ARN, voir Ribonucléique (acide)
  - Artériosclérose et nicotine 112
  - Arthrite
    - et allergie aux médicaments 72
    - rhumatoïde 314
  - Arthus (réactions d') 72
  - Articaïne 206
  - Arythmies (traitement des) 134
  - Ascaris lumbricoides 288
  - Ascorbique (acide) 140
  - Astémizole 114
  - Asthme bronchique 322
    - et p-bloquants 92
  - Aténolol 94
  - Atracurium 182
  - Atropa belladonna 105
  - Atropine 70, 98, 104,300
    - empoisonnement 106
  - Auranofine 314
  - Aurothioglucose 314
  - Aurothiomalate 314
  - Autorégulation métabolique 302
  - Axollemme 204
  - Axoplasme 204
  - Azapropazone 199
  - Azathioprine 294, 296
    - métabolisme 37
  - Azidothymidine 284
  - Azithromycine 274
  - Aziocilline 268
  - Azoles 280
- B**
- $B_{max}$  56
  - Bacitracine 265,268
  - Baclofène 180
  - Bactéricidie 264
  - Bamipine 114
  - Barbituriques 220
    - et régulation thermique 200
  - Barrière(s)
    - externes 22
    - hémato-encéphalique 24,26
    - placentaire 74
    - vasculaires 24

- Bases puriques 292
- Bateman (fonction de) 47
- Bathmotrope 84
- Béclométhasone 248
  - et allergie 320
  - en inhalation 14
- Béfunolol 95
- Bénazépril 124
- Bensérázide 186
- Benzaikonium 287
- Benzathine-pénicilline **G 266**
- Benzatropine 106, 186
- Benzbromarone 310
- Benzène 36
- Benzocaïne 206, 318
- Benzodiazépines 224
  - comme anti-épileptiques 188
  - demi-vie d'élimination 227
  - dépendance 226
  - effets 224
  - pharmacocinétique 226
  - récepteurs 188, 224
  - comme somnifères 220
- Benzopyrène 113
  - métabolisme 36
- Benzylpénicilline 266
- Bétaxolol 95
- Bézafibrate 154
- Bicouche membranaire 20
- Bifonazol 280
- Biguanides 260
- Bile 32
- Bilharziose 288
- Biodisponibilité 42, 46
- Bipéridène 186, 236
- Biphosphonate et hypercalcémie 312
- Bisacodyl 172
  - sulfatation 38
- Bisoprolol 94
- Blastocyste 75
- Bléomycine 294
- Blocage muqueux 140
- $\alpha$ -Bloquants 90, 118
  - dans l'hypertension 307
- P-Bloquants 92, 128, 135
  - et angine de poitrine 302
  - cardiosélectifs 94
  - différentes molécules **94**
  - effets indésirables 92
  - effets thérapeutiques 92
  - et hypertension 306
  - propriétés pharmacocinétiques 94
  - comme racémiques 62
  - et stabilisation de membrane 94
  - structure de base 94
- Bopindolol 95
- Bordure en brosse (cellules à) 22
- Bowman (capsule de) 158
- Bradycardie sinusale 135
- Bradykinine 124
  - et douleur 202
- Bromazépam 227
- Bromhexine 318, 319
- Bromocriptine 114, 126, 240
  - et maladie de Parkinson 186
  - structure 187
- Bronches 14
  - effet des prostaglandines **194**
  - structure de l'épithélium 22
- Bronchodilatateurs 126
- Brotizolam 227
  - comme somnifère 222
- Buchheim, Rudolf 3
- Budésônide 248
  - et allergie 320
  - en inhalation 14
- Bufoténine 238
- Bumétanide 160
- Bunitrolol 95
- Buprénorphine 208
- Buséréline 240, 241
- Buspirone 116
- Busulfan 292
- Butizide 160
- N-Butylscopolamine 104, 107, 126
- Butyrophénone 234
- Butyrylcholinestérase 100

## C

- Ca ATPase 128
- Calcium
  - carbonate de 164
  - et coagulation sanguine 142
  - complexants du 142
  - et hypercalcémie 262
  - et ostéoporose 312
- Caféine 320
  - et troubles du sommeil 222
- Calcifédiol 262, 263
- Calcinose 262
- Calcitonine 262
- Calcitriol 262, 263
- Calmoduline 84
- CAM (concentration alvéolaire moyenne) 227

- Camazépam 227  
 Campylobacter pylori **166**  
 Canal  
 - calcique 20, 128,136  
 - potassique 136  
 - sodique 202  
 Canaux ioniques activés  
   par un ligand 64  
 Cancérogénicité 6  
 Candida 276, 280  
 Cannabis indica 238  
 Canrénone 162  
 Capréomycine 278  
 Capillaires (structure) 24  
 Capsule de Bowman 158  
 Captopril 34, 118  
 Carazolol 95  
 Carbachol 102-104  
 Carbamate 102  
 Carbamazépine 188,189  
 Carbénicilline 268  
 Carbénoxolone 166  
 Carbidopa 186, 187  
 Carbimazol 244, 245  
 Carboxypénicilline 268  
 Carcinogène 292  
 Cardiosélectivité 94  
 Cardiostéroïde 130  
 Cartéolol 95  
 Carvedilol 95  
 Cascara sagrada 172  
 Catécholamines 84, 86  
 Catéchol-O-méthyl transférase 82  
 Céfalexine 268, 269  
 Cefménoxime 268  
 Cefopérazone 268  
 Céfotaxime 268  
 Ceftazidime 268  
 Ceftriaxone 268  
 Celiprolol 95  
 Cellule pariétale 165  
 Cellulose 168  
 - acétate de 10  
 Centre d'asymétrie 62  
 Céphalosporinase 268  
 Céphalosporines 265,268  
 Certoparine 146  
 Cérulétide 178  
 Cestodes 288  
   17-Céto-stéroïdes 250  
 Champignons (lutte contre les) 280  
 Charbon médicinal 176  
 Charges partielles 58  
 Chélatants 298  
 Chénodésoxycholique (acide) 178  
 Chimiotactisme 70  
 Chimiothérapie 264  
 Chlorambucil 292  
 Chloramphénicol 265, 274-276  
 Chlorhexidine 286  
 Chlore (perméabilité au) 224  
 Chlormadinone (acétate) 252  
 Chlorméthylphénol 287  
 Chloroforme 201  
 Chloroquine  
 - comme anti-malarien 290  
 - comme anti-rhumatismal 314  
 - structure 291  
 Chlorphénoxamine 114  
 Chlorpromazine 206, 228  
 - métabolisme 36  
 - structure 235  
 Chlorprothixène 236  
 Chlortalidone 160  
 Cholécalfcérol 262, 263  
 Cholécystokinine 168, 172  
 Cholestérol 152  
 Choline 20  
 - comme précurseur de  
   l'acétylcholine 100  
 Choline acétyltransférase **100**  
 Cholinestérase 100  
 - non spécifique 184  
 - sérique 184  
 Chronotropie 82  
 Chylomicrons 152  
 Cilazapril 124  
 Cimetidinell5,164,i65  
 Cinétique plasmatique d'un  
   médicament 48  
 - durant une administration régulière  
   48  
 - surface sous la courbe/AUC 46  
 Ciprofloxacine 272  
 Cire 10  
 Cisapride 116  
 Cisplatine 294  
 Citrate 142  
 Claviceps purpurea 127  
 Clavulanique (acide) 268  
 Clearance 18, 22, 28, 44,48  
 Clemastil 114  
 Clemizol-penicilline G 266  
 Clindamycine 265, 274  
 Clinique (investigations) 6, 74  
 Clodronate et hypercalcémie 262

Clofazimine 278, 279  
 Clofibrate 154  
 Clométhiazol 190  
 Clomifène 254  
 Clonazépam 272  
 Clonidine 96, 97  
 - et hypertension **306**  
 Clostébol 250  
 Clostridium botulinum 180  
 Clostridium difficile 268  
 Clotiazépam 220  
 Clotrimazole 280, 281  
 Clozapine 236  
 Coagulation sanguine 138  
 - facteurs de 138,140  
 Co-analgésiques 192  
 Cocaïne 88, 89  
 Codéine 4, 210, 318  
 Colchicine 310  
 - et goutte 310  
 Colchicum automnale 310  
 Colestipol 154  
 Colestyramine 130,154  
 Collagène 150  
 Colloïde 150  
 - et thyroïde 244  
 Complément 70  
 Complexes immuns  
 - et vasculitis 70  
 Compliance 50  
 Comprimés effervescents 8  
 COMT 80, 84  
 Conjugaison 38.  
 Constantes  
 - de dissociation à **l'équilibre**  
   56  
 - de vitesse 44  
 Constipation et laxatifs 168  
 Contraceptifs oraux 254  
 Contracture 131  
 Cortex surrénalien  
 - atrophie 248  
 - hormones 246  
 - insuffisance 248  
 Cortisol 246, 247  
 Cortisone (métabolisme) 36  
 Cotrimoxazole 270  
 - et diarrhée 176  
 Coumarine 142, 144  
 Couplage électromécanique 262  
 - cœur 128  
 - muscle 180  
 Crampes 188

Crèmes  
 - hydrophiles **16**  
 - lipophiles 16  
 CRF 240, 248  
 Cromoglycate 320, 322  
 - et inhalation 14  
 Cross-over (études) 74  
 Curare 182  
 Cushing (syndrome de) 246  
 Cyanocobalamine 138  
 Cyanure, empoisonnement  
   et antidote 300  
 Cycle entéro-hépatique 38  
 Cyclofénil 254  
 Cyclooxygénase 148,194-198  
 - et inhibiteurs 198  
 Cyclophosphamide 294, 296  
 Cyclopropane 217  
 Cyclopyrrolone 220  
 Cyclosérine 278  
 Cyclosporine 296  
 Cyclothymie 228  
 Cyproheptadine 114  
 Cyprotérone (acétate) 252  
 Cytarabine 294  
 Cytochrome 32  
 Cytomégalo virus 284  
 Cytosine désaminase 280  
 Cytostatiques 292-294  
 - alkylants 292  
 - effets secondaires 296  
 - mécanismes d'action 292  
 - et vomissements 324

## D

Daltéparine 146  
 Dantrolène 180  
 Dapsone 278, 279  
 Daunorubicine 294  
 DDT 102, 288  
 Découplage psychosomatique 228, 232  
 7-Déhydrocholestérol 262,263  
 Delirium alcoolique 190  
**Demi-vie** 44  
 Dents (maux de) 197  
 Dépendance  
 - et benzodiazépines 226  
 - et opioïdes 208  
 - et sympathomimédiques **indirects**  
   88  
 Dépolarisation **d'une membrane** **136**  
 - et influx de calcium 137

- Dépression endogène 228  
 Dermatophytes 280  
 Désalkylation 36  
 Désamination 36  
 Desflurane 216  
 Désinfection 286  
 Désintégration 10  
 Désipramine 230  
 Desmopressine 162  
 Desmosomes 22  
 Désogestrel 252  
 Désoxyribose 283  
 Désulfuration 36  
 Détergents 286  
 Dexaméthasone 246  
 Dexétimide  
 - énantiosélectivité 62  
 - structure 63  
 Dextran 150, 151  
 Diabète sucré de l'adulte (type II) 256  
 Diabètes insipidus 162  
 Diabètes mellitus 256  
 - et P-bloquants 92  
 - et glucocorticoïdes 246  
 - insulinodépendant 256  
 Diacylglycérol 66  
 2-4 Diaminopyridine 270  
 Diaphragme et pores **endothéliaux** 24  
 Diarrhée 176  
 Diastéro-isomères 62  
 Diazépam 128, 226  
 Diazoxidell8  
 Diclofénac 198, 314  
 Dicloxacilline 268  
 Didanosine 284  
 Diète  
 - et diabète 256  
 - et goutte 310  
 Diéthyléther 214, 215  
 Diéthylstilbestrol et grossesse 72  
 Diffusion  
 - barrière de 20  
 - et passage membranaire 26  
 Digitalis purpurea 130, 131  
 Digitoxine 132  
 - accumulation 50  
 - cycle entéro-hépatique 38  
 Digoxine 132  
 Dihydralazine 118  
 - et hypertension 306  
 Dihydroergotamine 126  
 - et hypotension 308  
 Dihydrofolate 270, 290  
 Dihydrofolate réductase 270, 290-294  
 Dihydropyridine 122  
 Dihydrotestostérone 250, 251  
 1,25 Dihydroxycholécalférol 262  
 Dilatation bronchique et médicaments 122  
 Diltiazem 122  
 - et angine de poitrine 304  
 Dimenhydrinate 114  
 Dimercaprol 298  
 - structure 299  
 Dimercapto propane sulfonate, structure 299  
 Diméthylaminophénol 300  
 Diméthylpolysiloxane 178  
 Diméticone 178  
 Dimétindène 114  
 Dinoprost 126  
 Dinoprostone 126  
 Diphenhydramine 324  
 - comme somnifère 220  
 - et vomissements 324  
 Diphénolméthane 172  
 Diphénoxyate 176  
 Dipôle 58  
 Disopyramide 136  
 Dispersion 12  
 Disse (espace de) 24, 32  
 Dissociation (constante de) 206  
 Distribution 18, 22, 28, 46  
 - volume de 44  
 Diurétiques 156, 160, 306  
 - effets secondaires **156**  
 - indications 156  
 - osmotiques 158  
 - sulfonamides 160  
 - thiazidiques 160  
 Dobutamine 114  
 - racémique 62  
 Docetaxel 292  
 DOPA 97  
 DOPA-décarboxylase 96, 186  
 - inhibiteurs 186  
 L-DOPA 24, 186, 187  
 - passage à travers les **membranes** 26  
 Dopage 88  
 Dopamine 82, 88, 186  
 - agonistes/antagonistes 114  
 - antagonistes et vomissements 324  
 - et maladie de Parkinson 186  
 - récepteurs 236  
 - — et neuroleptiques 234



- Dopamine [3-hydroxylase 82  
 Dorzolamide 158  
 Dose d'un médicament 2, **68**  
 - et durée d'action 66  
 - d'entretien 50  
 - relation avec l'effet 52  
 Douleurs 192  
 - et prostaglandines **194**  
 - viscérales 192  
 Double aveugle (étude) 74  
 Doxazosine 90  
 Doxorubicine 294  
 Doxycycline 276  
 Doxylamine 220  
 Dragée 8  
 Dromotrope 84  
 Dropéridol 214, 234  
 Dynorphine 208  
 Dyskinésie tardive et neuroleptiques 236
- E**  
 E 600 36, 102, 103  
 E 605 36, 102  
 EC<sub>50</sub> 54  
 Éconazole 280  
 Écothiopate 102  
 Ectoparasites (traitements des) 288  
 Eczéma de contact 70  
 EDRF 116, 120  
 EDTA 60, 142, 298  
 EEG  
 - et crise d'épilepsie 188  
 - et stades du sommeil 220  
 Eicosatétraénoïque (acide) 194  
 Eicosanoïdes 194  
 Élimination d'un médicament 46  
 - et accumulation 50  
 - fonction exponentielle 44  
 - hépatique 32, 38  
 - et molécules hydrophiles/lipophiles 42  
 - et protéines plasmatiques 30  
 -; rénale 40  
 Élimination présystémique 15, 18, 42, 46  
 - et p-bloquants 94  
 - et estradiol 252  
 - et opioïdes 208  
 - et testostérone 250  
 Embryon 73  
 Emplâtre transdennique 12, 16, 18  
 Émulsion 8, 16
- Énalapril 34, 124  
 Énantiomères 62  
 Encainide 136  
 Endocytose 26  
 Endoparasite (traitements) 288  
 Endoperoxydes cycliques 194  
 P-Endorphine 208  
 Endothélium  
 - barrière entre sang et tissus 24  
 - formation d'EDRP/NO 120  
 - formation de prostacyclines 148  
 - du glomérule 40  
 - types 24  
 Enflurane 216  
 Enképhalines 34, 192, 208  
 Enoxacine 272  
 Énoxaparine 146  
 Entamoeba histolytica 272  
 Enterobius vermicularis 288  
 Éphédrine 86, 87  
 Épilepsie 188  
 Épipodophyllotoxine 294  
 Épithélium  
 - bronchique et **tabac 112**  
 -; stratifié 22  
 Epoxy (formation **de composés**) **36**  
 Ergocomine 126  
 Ergocristine 126  
 Ergocryptine 126  
 Ergométrine 126  
 Ergostérol 280  
 Ergot de seigle 126  
 Ergotamine et migraine 316  
 Ergotisme 126  
 Ergotoxines 126  
 Erythroblastes 138  
 Érythrocytes (agrégation) 148  
 Erythromycine 34, 265, 274  
 Érythropoïèse 138  
 Érythropoïétine 138  
 Esmolol 95  
 Espace  
 - endoneuronal 204  
 - extracellulaire 28  
 - interstitiel 28  
 - plasmatique 28  
 Estérase 34  
 Esters et hydrolyse 34  
 Estomac (action des prostaglandines) 194  
 Estradiol 252  
 - benzoate 253  
 - valérienate 253

Estriol 252, 253  
 Estrone 252, 253  
 Étacrynique (acide) **160**  
 Éthambutol 278  
 Éthanol  
 - désinfection 286  
 - élimination 44  
 - libération d'ADH 162  
 - régulation thermique 200  
 Éther(éthylque) 216, 217  
 Éthinylestradiol 252-254  
 Éthinyltestostérone 252, 253  
 Éthionamide 278  
 Éthistérone 252  
 Ethoforme 206  
 Éthosuximide 190  
 Ethyldésoxyuridine 286  
 Étidronique (acide) 312  
 Étiléfrine 86, 87  
 Étofibrate 154  
 Étomidate 218  
 Etoposide 294  
 Étrétinate et grossesse 74  
 Étude(s)  
 - croisées 74  
 - préclinique 6  
 - randomisée 74  
 Eugénol 287  
 Euthyréose 242  
 Expectorants 318  
 Expériences de **liaison** **56**

## F

Fab (fragments) 130  
 Facteur  
 - intrinsèque 138  
 - plaquettaire 142  
 Famotidine 166  
 Felbamate 188  
 Félodipine 122  
 Felypressine 162  
 Fenêtre thérapeutique 70  
 Fenfluramine 88  
 Fenotérol 84  
 - et allergie 320, 322  
 Fentanyl 210  
 Fer  
 - carence en 138, 140  
 - sulfate 140  
 Femtine 140  
 Fibres nerveuses et anesthésie locale  
 203

Fibrine 34, 143  
 Fibrinogène 143  
 Fibrinolyse 146  
 Fibrinolytiques 142, 146  
 - traitements 146  
 Fick (loi de) 44  
 Fièvre 200  
 - et prostaglandines 194  
 - et régulation thermique 200  
 Filtration glomérulaire 40, 158  
 Finastéride 250  
 Flécaïnide 136  
 Flucloxacilline 268  
 Fluconazole 280  
 Flucytosine 280, 281  
 Fludrocortisone 246  
 Flumazénil 224  
 Flunarizine et migraines 316  
 Flunisolide et inhalation 14, 248  
 Flunitrazépam 227  
 5-Fluorouracile 280, 294  
 Fluorures 312  
 Fluoxétine 116, 230  
 Flupentixol 234, 236  
 Fluphénazine 234, 236  
 Flutamide 250  
 Fluticason (propionate) 248  
 Flutter auriculaire 134  
 Fluvastatine 154  
 Fluvoxamine 230  
 Flux ioniques et myocarde 136  
 Foie  
 - abats et vitamine D 262  
 - cycle entéro-hépatique 38  
 - et élimination des médicaments 32  
 - etiactulose 168  
 - réactions de conjugaison 38  
 - sinus hépatiques 32  
 - structure des capillaires 24  
 Folia sennae 172  
 Folinique (acide) 294  
 Folique (acide) 138, 294  
 Fonction de Bateman 47  
 Fonction exponentielle 44  
 Fongicide/fongistatique 280  
 Formaldéhyde 286  
 Formes  
 - galéniques 8, 9  
 - racémiques 62  
 5-Formyl-tétrahydrofolate 294  
 Foscamet 282  
 Fosinopril 124  
 Fructose 151

FSH 240, 250-254  
 Fumeur (toux du) 112  
 Furosémide 160  
 - et hypercalcémie 262  
 Fuseau (poison du) 292  
 - et colchicine 310  
 - et griséofulvine 280

## G

GABA 180, 188  
 - antiépileptiques 188  
 - benzodiazépine 224  
 Gabapentine 188  
 Galien Claude 2  
 Gallamine 182  
 Gallopamil 122  
**Gamma-aminobutyrique** (acide),  
   GABA 180, 188, 224  
 Ganciclovir 284  
 Ganglions 80, 108  
 - blocage et d-tubocurarine 182  
 Ganglioplégiques **108,128**  
 Gastrine 164  
 Gaz hilarant 216  
 Gélatine 16, 150  
 Gemfibrozil 154  
 Gentamicine 274, 276  
 Gestodène 252  
 GH220  
 Glandes  
 - endocrines 24  
 - surrénales 108  
 Glaucome 104, 158, **160**  
 - à angle fermé 104  
 Glibenclamide 260  
 Globulines et liaison du calcium 262  
 B-Globulines et liaison  
   des médicaments 30  
 Glomérule 40, 158  
 Glomus carotidien 110  
 Glucocorticoïdes 246  
 - et allergie 320  
 - asthme bronchique 322  
 - crise de goutte 310  
 - hypercalcémie 262  
 - polyarthrite rhumatoïde 314  
 Glucose, formule 169  
 Glucose-6-phosphate-déshydrogénase  
   70  
 Glucuronidase 38  
 Glucuronidation 38  
 Glucuronique (acide) 39

Glucuronyltransférase 32,38  
 Glutamate 64, 188  
 Glutamine et **réactions de conjugaison**  
   38  
 Glutaraldéhyde 286  
 Glutathion 121,196  
 Glycérol 20  
 Glycine 180  
 - et réactions **de conjugaison 38**  
 Glycogénolyse 82  
 Glycosides cardiaques **20,130**  
 - et hypotension 308  
 Glycyrrhizique (acide) **166**  
 GMPc 120  
**GnRH** 240, 250  
 Goitre et carence en **iode** 242  
 Gonadotropines 250,252, 254  
 Goséréline 240  
 Goudrons 113  
 Goutte (traitement) 310  
 - et diurétiques 160  
 Gouttes  
 - nasales 90, 318  
 - oculaires 8  
 Gradient 44  
 Grand mal (crise de) 188  
 Granisétron 116,324  
 Granulocytes 70  
 Granulocytopenie 70  
**GRH** 240  
 GRIH 240  
 Grippe 196, 318  
 Griséofulvine 280  
 Grossesse  
 - et prise de médicaments 72  
 - et vomissements 324  
*Growth Hormone voir GH*  
 GTP 121  
 Guanéthidine 96  
 Guanylate cyclase 120  
 Gynécomastie  
 - et cimétidine 166  
 - et spironolactone 162  
 Gyrase (inhibiteurs de) 265, 272  
 Gyrus post-centralis 192

## H

**H<sup>+</sup>** et sensation douloureuse 192  
**H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase** 166  
 Hahnemann, Samuel **76**  
 Hallucinogènes 238  
 Halofantrine 290

- Halogène (désinfectant) 286
- Halopéridol 237, 325
  - et vomissements 324
- Halothane 216
  - et hépatite 216
  - métabolisme 36
- Haptène 70
- Haschich 4, 238
- HCG 250
- HDL 152
- Helicobacter pylori 166
- Helleborus niger 131
- Helminthes 288
- Hème 138
- Hémodilution 148, 150
- Hémoglobine (synthèse) 138
- Hémosidérose 140
- Henle (anse) 160
- Héparine 142, 144
- Hépatocytes 32
- Héroïne 210
- Herpès simplex 282
- Herpès zoster 282
- Hexachlorocyclohexane 288
- Hexaméthonium 108
- Hexobarbital 220
  - comme somnifère 220
- Hibernation artificielle 236
- His (faisceau) 135
- Histamine 114, 320
  - et allergie aux médicaments 70
  - et antihistaminiques **114**
  - et douleur 192
  - libération et d-tubocurarine 182
  - métabolisme 36
  - sous-types de récepteurs 114
- HIV 284
- HMG CoA réductase 152
  - inhibiteurs 154
- Hohenheim Theophrastus **von 2**
- Homéopathie 74
- Homogénéisation 56
- Honnone(s)
  - antidiurétiques 162
  - hypophysaires 240
  - hypothalamiques 240
  - lutéinisante 240
  - sexuelles 250
  - somatotropes 240
  - thyroïdienne 242
  - thyroïdienne 242
- 5-HT/sérotonine 114
- Hydrochloromiazide **160, 161**
- Hydrocortisone 246
- Hydrogel 16
- Hydrolyse 34
- Hydromorphe 208
- Hydrophilie 16, 42
  - et élimination 42
- Hydrophobie et liaison **aux** protéines 30
- Hydroxyapatite 312
- 25-Hydroxycholecalciférol 263
- Hydroxycobalamine 138
  - et empoisonnement par le cyanure 300
- Hydroxycoumarine 144
- Hydroxyéthylamidon 150, 151
- Hydroxylases 32
- Hydroxyméthyl glutaryl coenzyme A réductase 152
- Hydroxyprogesterone 252
- Hydroxytryptamine/5 HT 114
- Hypercalcémie 262
- Hyperglycémie 238
- Hyperkaliémie (après **succinylcholine**) 184
- Hyperlipoprotéïnémie 152
- Hypersensibilité 68
- Hypertension 306
- Hyperthermie
  - et empoisonnement **atropinique 106**
  - maligne 180
- Hyperthyroïdisme 242
- Hyperuricémie 310
- Hypnotiques 220
- Hypoglycémie 258
- Hypokaliémie
  - et diurétiques 160
  - et laxatifs 62
  - et syndrome de Cushing 246
- Hypolipémiants 152
- Hypotension 308
- Hypothyroïdisme 242
- Hypoxanthine 310

## 1

- Ibuprofène 198
- Idoxuridine 282
- Ifosfamide 294
- Iloprost 118
- Imidazole (dérivés) 280
- Imidazopyridine 220
- Imipramine 206, 228-229, 230-231
- Immunogène 70

Immunosuppresseurs 292  
 - et polyarthrite rhumatoïde 314  
 Indométacine 198  
 Induction enzymatique 32, 50, 60  
 - et antiépileptiques 188  
 - et rifampicine 278  
 Influenza virus 282  
 Inhalation 14, 214  
 - et anesthésiques 14, **200**  
 Inhibiteurs de l'enzyme **de conversion**  
 118, 132  
 - dans l'hypertension **306**  
 Inositol triphosphate 64  
 Inotrope 84  
 Insecticide 102, 266, 288  
 Insuffisance rénale 156  
 Insuline (origine, récepteurs) 256  
 Interactions  
 - dipôle-dipôle 58  
 - électrostatiques 58  
 - hydrophobes 58  
 - ion-dipôle 58  
 Interféron (IFN)  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  282  
 Inteneurone 180  
 Inuline 28  
 Iode  
 - carence 242  
 - prophylaxie par les sels 242  
 - teinture 288  
<sup>131</sup> Iode 242  
 Iodure de potassium 242  
 Ipratropium 104, 126, 320, 322  
 - et allergie 320 <sup>\*</sup>  
 Isoconazole 280  
 Isofurane 216  
 Isoniazide 278  
 Isonicotinique (acide) 278, 279  
 Isopropanol 286  
 Isoprotérénol 86  
 - et inhalation 14  
 - structure 95  
 Isosorbide (dinitrate) 120  
 - et angine de poitrine 304  
 Isotrétinoïne et grossesse 74  
 Isoxazolyl-pénicilline 268  
 Isradipine 122  
 Itraconazole 280

## K

Kd56  
 Kanamycine 274  
 Kaolin 176

Kératine 280  
 Kétamine 218  
 Kétoconazole 280  
 Kétofène 114  
 Kininase II 124

## L

P-Lactamase 268  
 P-Lactame (cycle) 266  
 Lactique (acide) 287  
 Lactose 168  
 Lactulose 160  
 Lait  
 - formation et sécrétion 241  
 - passage des médicaments dans le 72  
 Lamotrigine 188  
 Langendorff (préparation de) 128  
 Langerhans (îlots de) 256  
 Lansoprazole 166  
 Laxatifs 168-175  
**LDL** 152  
 Lécithines 20, 21  
 Lèpre (traitement) 278  
 Leu-enképhaline 208  
 Leuconostoc mesenteroides 151  
 Leucotriènes 194, 246, 314  
 Leucovirine 294  
 Leuproréline 240  
 Lévétimide (énantiosélectivité) 62, 63  
 Lévomépromazine et vomissements 324  
 Lévométhadone 212  
 Leydig (cellules de) 250  
**LH** 240, 250, 252  
 Liaison(s)  
 - amides 34  
 - covalente **58**  
 - différents types 58  
 Libération  
 - pulsatile 241  
 - des substances 9  
 Lidocaïne 134, 206  
 - métabolisme 36  
 Ligand 56  
 Lin 168  
 Lincomycine 274  
 Lindane 288, 289  
 Lipocortine 246  
 Lipolyse 84  
 Lipooxygénase 194  
 Lipophilie 16, 42  
 - et élimination 42  
 - et passage à travers **les membranes 26**

- Lipoprotéines 152  
 P-Lipotropine **209**  
 Lisinopril 124  
 Lisuride 186  
 Lithium  
 - et manie 232  
 - et thyrotoxicose 244  
 Lomustine 294  
 Lopéramide 176,210  
 Loratidine 114  
 Lorazépam 227  
 Lorcaïnide 136  
 Lormétazépam 227  
 - comme somnifère 220  
 Lovastatine 154  
*Low Density Lipoproteins* 152  
 LSD 126  
 Lugol (solution) 244  
 Lymphocytes 70  
 Lymphokines 70  
 Lynestrénol 252  
 Lypressine 162  
 Lysergique (acide) 126  
 Lysosomes 26
- M**
- Macrolide 274  
 Macromolécules  
 - distribution dans **l'organisme** 28  
 - et passage endothélial 24  
 - propriétés colloïdales **150**  
 Macrophages 140  
 Magnésium  
 - empoisonnement **par 164**  
 - hydroxyde 164  
 - stéarate 16  
 - sulfate 168  
 - et transmission **neuro-musculaire** 180  
 Mal de mer 106,324  
 Maladie de Basedow 244  
 Maladie de Parkinson **186**  
 Maladie sérique 72  
 Malaria 290  
 Manie (traitement) 232  
 Mannitol  
 - action diurétique 158,  
 - action laxative 168, **169**  
 MAO 86, 88  
 - B 186  
 - inhibiteurs 88, 186,230  
 Maprotiline 230
- Marijuana 4, 238  
 Masse (loi d'action) **56**  
 Mastocytes 72, 114, 320  
 Maux de tête 197,316  
 Mazindol 88  
 Mébendazole 288,289  
 Méclozine 114  
 - et vomissements 324  
 Médicaments  
 - allergie aux 70  
 - biotransformation (réactions de phases I et II) 32, 34, 38  
 - cinétique plasmatique 48  
 - courbes de liaison 56  
 - découverte 4  
 - développement 6  
 - et dilatation bronchique 126  
 - dose et durée d'action **66**  
 - dose d'entretien 50  
 - effets secondaires **68**  
 - effets sur des organes **isolés 54**  
 - élimination 32  
 - étude clinique (phases **1 à 4) 6**  
 - étude prospective 76  
 - formes galéniques 8  
 - interactions 32  
 - liaison maximale/ $B_{max}$  **56**  
 - liaison aux protéines plasmatiques 30  
 - et malformations 74  
 - mise sur le marché 6  
 - relation dose-effet 52  
 Médroxyprogestérone (acétate) 252  
 Méfloquine 290  
 Melphalan 294  
 Membrane  
 - étude de liaison 56  
 - passage à travers 26  
 - potentiel de 137  
 - protéines intégrales 20  
 - stabilisation 136  
 Membrane basale 24  
 - et glomérules 40  
 Ménadione (vitamine  $K_3$ ) 144  
 Menstruations et effet des prostaglandines 194  
 Mépéridine 210  
 Mépivacaïne 207  
 6-Mercaptopurine 294  
 Mérozoïtes 290  
 Mésalazine 270  
 Mescaline 116, 238  
 MESNA 294  
 Mestérolone 250



- Mestranol 252, 254
  - Met-enképhaline 208
  - Métabolisme 32
    - et liaison aux protéines plasmiques 30
  - Métabolite 34
  - Métamizol 196, 200
  - Metamphétamine 86, 88
  - Métaux
    - alcalins 232
    - lourds 113, 298
  - Metendone 250
  - Météorisme 178
  - Metformine 260
  - Méthadone 212
    - et accumulation 50
  - Méthimazol 245
  - Méthohexital 218
  - Méthotrexate 138, 294, 296, 314
  - Méthoxyflurane 216
  - N-méthyl-D-aspartique (acide)
    - NMDA 188, 218
  - Méthylation 36
  - Méthylcellulose 16
  - Méthyldigoxine 132
  - Méthyl-DOPA 96, 114
    - et hypertension 306
    - structure 97
  - Méthyldopamine 96
  - Méthylergométrine 126
  - Méthyltestostérone 250, 251
  - Méthylxanthine 320
  - Méthysergide 114, 126
    - et migraine 316
  - Métipranol 95
  - Métoclopramide 114
    - et migraine 316
    - et vomissements 324, 325
  - Métoprolol 94
    - et migraine 316
  - Métronidazole 272
  - Mexilétine 135
  - Meziocilline 268
  - Miansérine 230
  - Miconazole 280
  - Microcirculation 148
  - Midazolam 218, 226
  - Migraine (traitement) **316**
  - Milrinone 132
  - Minéralocorticoïdes 246
    - et hypotension 308
  - Minipilule 254
  - Minocycline 276
  - Minoxidil 118
    - et hypertension 306
  - Misoprostol 166
  - Moclobémide 88, 230
  - Molsidomine 120
    - et angine de poitrine 304
  - Monoamine oxydase 82
  - Monooxygénase 36
  - Morphine 4, 208
    - hypersensibilité **68**
    - test de hérissément **de la queue** 52
  - Mucolytique 288
  - Mucus bronchique et expectorants 318
  - Multiplification virale 282
  - Muqueuse (structure **de l'épithélium**) 22
  - Muréine 266
  - Muscarine 98
  - Muscimol 238
  - Mutagénicité 6
  - Mycobactéries (**traitements**) **278**
  - Mycophénolate-mofétil 296
  - Mycose 280
    - locale 280
    - systémique 280
  - Mydriase 104
  - Myorelaxants 182
    - et anesthésie 216
    - dépolarisants 184
    - non dépolarisants 182
  - Myotonolyse 224
  - Myotonolytiques 180
- N
- NA voir Noradrenaline
  - Na-, K-, Cl, cotransport 160
  - Na-citrate et hypercalcémie 262
  - Na (canal) 20, 136, 184, 202
    - inactivation 174
    - Moqueurs 130, 134, 202
  - Na/Ca (échange) 130, 132
  - Na-EDTA et hypercalcémie 262
  - Na (influx) 137
  - Na/glucose (cotransport) 20
  - Na-K-ATPase 20, 130
  - Naftifine 280
  - Nalbuphine 210
  - Nalidixique (acide) 272
  - Naloxone 208, 212
  - Naltrexone 212
  - Nandrolone 250
  - Naphazoline 84, 90
    - et allergie 320

Naproxène 198  
 Narcéine 4  
 Narcose 214  
 Narcotiques 214  
 Naunyn, Bemhard 3  
 Nédocromil 114,320  
 Nématodes 288  
 Néomycine 276  
   - pommade 16  
 Néostigmine 102  
   - et plaque motrice 182  
 Néphrite et allergie aux médicaments 72  
 Néphron 158  
 Nerf  
   - facial 105  
   - glossopharyngé **105**  
   - oculomoteur 105  
   - vague 105  
 Nétilmicine 276  
 Neurohypophyse 240  
 Neuroleptiques 114, 234  
   - analgésie 214  
   - régulation thermique 200  
   - vomissements 324  
 Neurones (pré- post-ganglionnaires) 82  
 Neutropénie et cytostatiques 292  
 Névrite et allergie aux médicaments 72  
 Nicardipine 122  
 Nicotiana tabacum 112  
 Nicotine 98, 108  
   - effet ganglionnaire 108  
   - et fumée du tabac 112  
   - et libération d'ADH 162  
   - modification des fonctions physiologiques 110  
   - récepteurs 98, 108  
   - structure 111  
 Nicotinique (acide) 154  
 Nifédipine 122  
   - et angine de poitrine 304  
   - et hypertension 306  
   - structure 123  
 Nimodipine 122  
 Nisoldipine 122  
 Nitrates 20, 116,118,122  
   - et angine de poitrine 304  
   - organiques 120  
   - tolérance 120  
 Nitrazépam 227  
   - métabolisme **36**  
   - et somnifères 220, 224  
   - structure 226

Nitrendipine 122  
 Nitroglycérine/trinitrine 120, 304  
 Nitro-imidazole 265, 272  
 Nitroprussiate de sodium 118, 120  
   - et hypertension 306  
 Nitrosamine 113  
 Nitrostigmine 102  
 Niveau plasmatique 46  
 N0100,120  
 N<sub>2</sub>O, gaz hilarant 216  
 Nocicepteurs 192  
 Nœud atrio-ventriculaire 135  
 Noradrenaline 82, 83  
   - et anesthésiques locaux 204  
   - et antidépresseurs 228  
   - métabolisme 36  
   - récepteurs et neuroleptiques 234  
   - structure 85  
 Nordiazépam 226, 227  
 Noréthistérone 252  
 Norfloxacin 272  
 Noscapine 4,210,318  
 Nutrition parentérale 12  
 Nystatine 280

## O

Obidoxime 300  
 Occlusion 16  
 Octréotide 240  
 Ocytocine 126,240  
 Œstrogènes 252, 254  
   - antagonistes 254  
   - conjugués 252  
   - et ostéoporose 312  
   - préparations contenant des 252  
 Ofloxacin 272, 273  
 Oméprazole 166  
 Opioïdes 192, 208  
   - et diarrhées 176  
   - endogènes 208  
 Opium 212  
   - alcaloïdes 4, 208  
   - teinture 4, 176  
 Or (sels d') 314  
 Orciprénaline 86, 87  
 Organophosphores 102  
 Ornipressine 162, 163  
 Osmodiurétiques 156,158  
 Ostéoblastes 312  
 Ostéoclaste 262  
 Ostéomalacie 262  
 Ostéoporose 312

Ovocyte (maturation) 241  
 Ovulation 252,254  
 Ovule vaginal 12  
 Oxacilline 268, 269  
 Oxalate 142  
 Oxatomide 114  
 Oxazépam 226, 227  
 Oxiconazol 280  
 Oxydants (rôle désinfectant) 286  
 Oxydase à fonction mixte 32  
 Oxydation (reaction) 32, **36**  
 Oxymétazoline et **allergie 320**  
 Oxyipurinol 310

## P

P 450 32  
 Paclitaxel 292  
 Pamidronate 312  
 p-Amino-benzoïque (acide) 146  
 Pancréas 256  
 - structure des capillaires 24  
 Pancréatozymbine 172, 178  
 Pancuronium 182  
 Pantoprazole 166  
 Papavérine 4, 208  
 Paracelse 2, 68  
 Paracétamol 196,200  
 - empoisonnement 196  
 - métabolisme 36  
 - et migraine 316  
 - et refroidissement 318  
 Paraffine 16, 172  
 Paralysie respiratoire 182  
 Paraoxon 36, 102, 103  
 Parasymphatique 98,128  
 - effets 105  
 - récepteurs 104  
 Parasymphatholytiques 104,128, 132  
 - effets hallucinogènes 238  
 - et hypotension 308  
 - et maladie de Parkinson 186  
 - et régulation thermique 200  
 - et rhume 318  
 - et vomissements 324  
 Parasymphathomimétiques 102,104, 128  
 - directs/indirects **102**  
 Parathion 102  
 - métabolisme 36  
 Parathormone 262  
 Parkinson (maladie de) 186  
 Paromomycine 276  
 Paroi cellulaire (inhibiteurs de synthèse) 266  
 Paroxétine 230  
 Pavot 4  
 Peau  
 - dermatologie 16  
 - structure de l'épithélium 22  
 Pectine 176  
 Penbutolol 94  
 Pénétration des virus 282  
 Pénicillamine 314, 315  
 Pénicilline (allergie à la) 72  
 Pénicilline G 72, 266, 267  
 Pénicilline V 268, 269  
 Pénicilline 268  
 - inhibiteurs 268  
 Pentazocine 204, 208  
 - effet somnifère 211  
 Pentétate 292  
 Pentobarbital 221  
 Pentoxifylline 148  
 Peptidases 34  
 Peptidyltransférase 274  
 Perchlorate 244  
 Pergolide 186  
 Périndopril 124  
 Périneurium 204  
 Période réfractaire 136  
 Péristaltisme  
 - et anti-diarrhéiques **176**  
 - et laxatifs 168  
 Peroxydase (thyroïde) 244  
 Peroxydes 286  
 Péthidine 126, 208  
 Petit mal (crise) 188  
 Peyotl 238  
 PGE<sub>2</sub> 126  
 PGF<sub>2</sub>α 126  
 Phagolysosomes 26  
 Pharmacocinétique 6,44,48  
 - fonction de Bateman 48  
 Pharmacodynamie 4  
 Pharmacogénétique 68  
 Phase I, réactions de 32, 34  
 Phase II, réactions de 32, 34,38  
 Phénacétine (métabolisme) 36  
 Phencyclidine 238  
 Phéniramine 114  
 Phénobarbital 188  
 - et cellule hépatique 33  
 - métabolisme 36  
 Phénol 286  
 Phénolphtaléine 172

- Phénothiazine 234  
 Phénoxybenzamine 90  
 Phénoxyméthylpénicilline 268  
 Phenprocoumone 145  
 - accumulation 50  
 Phentolamine 90  
 - et hypertension 306  
 Phénylbutazone et crise de goutte 310  
 Phénylmercure borate 287  
 Phénylphénol 287  
 Phénytoïne  
 - propriétés anti-arythmiques 136  
 - propriétés anti-épileptiques 188  
 Phosphate (excrétion) 260  
 Phosphatidylcholine 20, 21  
 Phosphatidylinositol 20  
 Phosphatidylsérine 20  
 Phosphodiesterases 66  
 - inhibiteurs 20, 66, 128, 132, 320  
 Phosphokinase 84  
 Phospholipase A<sub>2</sub> 194, 246  
 Phospholipase C 66  
 Phospholipides 142, 152, 194  
 - et coagulation sanguine 142  
 - et double membrane 20, 21  
 - et lipoprotéines 152  
 - rôle de barrière 22  
 Phosphorique (acide) 20  
 Physostigmine 102, 103  
 Phytoménadione (vit. K<sub>1</sub>) 144  
 Pilocarpine 102, 104  
 Pilule  
 - anticonceptionnelle 254  
 - séquentielle 254  
 - simultanée 254  
 Pindolol 94, 95  
 Pipécuronium 182  
 Pipéracilline 268  
 Pirenzépine 104, 164  
 Pirétanide 160  
 Piroxicam 198  
 - et polyarthrite rhumatoïde 314  
 Pizotifène et migraine 316  
 pK 40, 206  
 Placebo (étude contrôlée **contre**) 76  
 Placenta 126  
 Plaque motrice 100, 186  
 Plaquettes sanguines (thrombocytes) 142  
 Plasma (substituts) 150  
 Plasmine 146  
 Plasminogène (activateur) 146  
 Plasmodium 290  
 Plathelminthes 288  
 Plicamycine et hypercalcémie 262  
 Poison 2, 70  
 Polarité 58  
 - et solubilité 42  
 Polonium (iodure) 244  
 Polyarthrite rhumatoïde 314  
 Polydocanol 206  
 Polyènes (antibiotiques) 280  
 Polyéthylène glycol 16  
 Polyglutamine (et acide folique) 138  
 Polymyxine 264  
 Polypeptides (antibiotiques) 264  
 Polyvinyl pyn-olidone-iodé 286  
 Pores protéiques 136  
 Post-charge 302  
 Potassium  
 - ions et douleur 192  
 - permanganate 286  
 Potentiel d'action 136  
 - et cœur 128, 134  
 - et muscle squelettique 180  
 Potentiation (homéopathie) 76  
 Poumon et métabolisme  
 des médicaments 42  
 Poux (traitement contre) 288  
 Pravastatine 154  
 Prazépam 227  
 Praziquantel 288  
 Prazosine 90  
 - et hypertension 306  
 Prednisolone 246, 247  
 - métabolisme 36  
 Pregnanediol 253  
 Pression artérielle 306  
 Pression intra-oculaire 104  
 Pression orthostatique et régulation 3  
 PRH 240  
 PRIH 240  
 Prilocaine 206, 207  
 - métabolisme 34  
 Primaquine 288, 290  
 Primidone 189, 190  
 Probénécide 310  
 - et élimination de la pénicilline 26  
 Procaïnamide 134  
 Procaïne 134, 135, 206  
 - métabolisme 34  
 Procaïne-pénicilline **G 266**  
 Prodynorphine 208  
 Proenképhaline 208  
 Progesterone 241, 252, 253  
 Proguanil 290  
 Prolactine 240

- Prométhazine 114  
 - spécificité d'action 70  
 Pro-opiomélanocortine 208  
 Propafénone 136  
 Propofol 218  
 Propranolol 94  
 - énantiosélectivité 62  
 - métabolisme 36  
 - et migraine 316  
 Propylthio-uracile 245  
 Propyphénazone 196  
 Prostacycline 116, 148, 194  
 Prostaglandines 20, 192-196, 246, 314  
 - effets biologiques 194  
 - inhibiteurs de synthèse 314  
 - nomenclature 194  
 - et régulation thermique **198**  
 - et ulcères 166  
 Prostate (carcinome) 240, 250  
 Protamine 60  
 - et héparine 146  
 - et insuline 256  
 Protéases 142  
 Protéines  
 - inhibiteurs de synthèse 274  
 - synthèse 274  
**Protéines G 64**  
 - récepteurs couplés aux 64  
 Protéine kinase  
 - A 66  
 - C66  
 Protéines plasmatiques  
 - et élimination des substances 30  
 - propriétés colloïdales **150**  
 Prothrombine 143, 144  
 Protonation et élimination **rénale** 40  
 Protozoaires 288  
 Pseudo-allergie 196  
 Pseudo-cholinestérase 184  
 Psilocine 238  
 Psilocybine 238  
 Psychisme (médicaments **du**) 224  
 Psychomimétiques 238  
 Psychose 228  
 Puces (traitement contre) 288  
 Pupille (dilatation) 104  
 Purine 270  
 Purkinje (fibres de) 135  
 Pyrazinamide 278  
 Pyrazolidine et dérivés **196**  
 Pyridine méthanol 154  
 Pyridostigmine 102  
 Pyridoxine 278  
 Pyridylcarbinol 154  
 Pyriméthamine 290  
 Pyrogène 12, 200  
 Pyrophosphate 312
- ## Q
- Quinalapril 124  
 Quinidine 136  
 - structure spatiale 62  
 Quinine 62, 290  
 Quinolone 272
- ## R
- Rachitisme 262  
 Ramipril 124  
 Ranitidine 165, 166  
 Ranvier (nœud de) 204  
 Rauwolfia 96  
 Réactions  
 - anaphylactiques 72  
 - cytotoxiques 70  
 - du métabolisme 34  
 Récepteurs 58, 60  
 - études de liaison **56**  
 - mécanismes de transduction 64  
 - spécificité 69  
 Récepteurs adrénergiques 82  
 - a pré- post-synaptiques **90, 96**  
 - sous-types 84  
 Récepteurs a  
 - post-synaptiques 96  
 - pré-synaptiques 82  
 - et transduction des signaux **66**  
 Récepteurs p 84  
 Récepteurs cholinergiques 100  
 - M<sub>1</sub>, 104  
 - M<sub>2</sub> 104  
 - muscariniques 98, 100, 104  
 Récepteurs GABA<sub>A</sub> 64, 180, 224  
 Récepteurs GABA<sub>B</sub> 180  
 5α-Réductase 250  
 Réduction 36  
 Refroidissement (traitement) 318  
 Règle d'équivalence 76  
 Régisse 166  
 Rein  
 - circulation et action des prostaglandines 194  
 - diurétiques 156  
 - élimination des médicaments 40  
 - structure du glomérule 40

- REM (sommeil) 220  
 Rémanence 286  
 Rénine-angiotensine-aldostérone  
   (système) 118, 156  
 Repolarisation 136  
 Réserpine 96, 97, 114  
   - et hypertension 306  
 Résistance des bactéries 264  
 Retard (produit) 10  
 Réticulum endoplasmique 32  
 Réticulum sarcoplasmique  
   - **et cœur** 128  
   - et muscle squelettique 180  
 Reverse T<sub>3</sub> 245  
 Reviparine 146  
 Rhodanide synthétase 300  
 Rhubarbe 164, 166  
 Rhume 318  
 Ribonucléique (acide), **ARN** 272, 274,  
   282, 294  
 Ricin (huile) 172, 173  
 Ricinoléique (acide) 172  
 Ricinus communis 173  
 Rifabutine 272  
 Rifampicine 265, 272, 278  
 Rocuronium 182  
 Roxithromycine 274
- S**
- Salazosulfapyridine 270  
 Salbutamol 84, 86  
   - et allergie 320  
 Salicylique (acide) 199  
   - glucuronidation 38  
   - liaison aux protéines **30**  
   - structure 35  
 Salmeterol 322  
 Saliurétiques *voir* **Diurétiques**  
 Saquinavir 284  
 Schistosomes 288  
 Schizontes 290  
 Schizophrénie (traitement) 234  
 Schlemm (canal de) 105  
 Schmiedeberg, Oswald 3  
 Scopolamine 106  
   - effet hallucinogène 238  
   - et vomissements 324  
 Sécrétion active 40  
 Seigle (alcaloïdes de l'ergot) 126  
 Sélégiline 186  
 Sels métalliques 176  
 Serine 20  
 Sérotonine 116  
   - et antidépresseurs 228  
   - et douleur 192  
   - et hallucinogènes 238  
 Sevrage 240  
   - et prise de médicaments 72  
 SIDA 282  
 Signaux (transduction des) **66**  
 Silice 16  
 Similitude (principe de) **76**  
 Simvastatine 154  
 Sirop 8  
 Site  
   - d'action cellulaire 20  
   - d'administration **d'un médicament 18**  
   - de liaison 56  
 P-Sitostérol 154  
*Slow reacting substance of*  
*anaphylaxis*, SRS-A 194  
 SNC (système nerveux central)  
   - et structure des capillaires 24  
 Sodium (Na)  
   - carbonate acide, antiacide 164  
   - hypochlorite 286  
   - picosulfate 168, 171  
   - sulfate 168  
   - thiosulfate 120  
 ••- urate 310  
 Somatomédine 241  
 Somatostatine 240  
 Sommeil  
   - altérations 222  
   - paradoxal 220  
   - préparation au 222  
   - seuil 222  
   - stades 220  
 Somnifères 220  
   - dépendance 220  
 Sorbitol  
   - action diurétique 158  
   - action laxative 168  
 Sotalol 95  
 Spasme coronaire 302  
 Spasmolyse 126  
 Spécificité d'organe  
   et effets secondaires  
   des médicaments 58, 70, 71  
 Spectre large/étroit et **antibiotiques 264**  
 Spiramycine 274  
 Spironolactone 162  
 Sporozoïtes 290  
 Stanazolol 250  
 Staphylocoques **268**



- Status epilepticus 188
  - Stérilisation 286
  - Stéroïdes
    - et diabète 246
    - et transduction **des signaux 66, voir**  
aussi Aldostérone, **Androgènes**,  
Glucocorticoïdes, **Œstrogènes**,  
Progestogènes
  - STH 240
  - Streptocoques 147
  - Streptokinase 146
  - Streptomyces 272, 274, 281
  - Streptomyces griseus 139
  - Streptomycine 274, 278
  - g-Strophanthine 132, 133
  - Strychnine 180
  - Substances psychédéliques 238
  - Substantia nigra 186
  - Succinylcholine 184
  - Sucralfate 166, 167
  - Sucre sanguin 258
  - Suggestion (force de) 76
  - Sulfacarbamide 271
  - Sulfadoxine 290
  - Sulfalène 271
  - Sulfaméthoxazole 270
  - Sulfapyridine 270, 271
  - Sulfasalazine 270
  - Sulfate de calcium 8
  - Sulfate et conjugaison 38
  - Sulfisoxazole 271
  - Sulfones 278
  - Sulfonamides 265, 270
    - et antidiabétiques oraux 260
    - liaison aux protéines 30
  - Sulfotransférase 38
  - Sulfoxide 36
  - Sulfurique (acide) 39
  - Sulprostone 126
  - Sumatriptan 116
  - Suppositoires 12
  - Surdosage 70
  - Suspension 8, 16
  - Suxaméthonium 184
  - Sympathectomie pharmacologique **96**
  - a-Sympatholytiques 90
  - P-Sympatholytiques, P-bloquants 92
  - Sympathomimétiques 128, 222
    - et allergie 320
    - directs 84-88
    - indirects 84-88
    - relation structure activité **86**
  - a-Sympathomimétiques 84
    - et hypertension 306
    - et rhume 318
  - P-Sympathomimétiques 84, 118
  - p2-Sympathomimétiques 126
  - Synapse
    - adrénergique 82
    - cholinergique 100
  - Synergie 60
  - Syncytiotrophoblaste 74
  - Système nerveux
    - autonome 80
    - somatique 80
    - végétatif 80
  - Système réticulo-endothélial 140
  - Système sympathique 80, 128
    - conséquences d'une activation 80
    - et régulation thermique 200
    - structure 82
    - transmetteur 82
    - types de récepteur 84
- T**
- T<sub>3</sub>** (triiodothyronine) 242
  - T<sub>4</sub>** (thyroxine) 242
  - Tabac et épithélium bronchique 112
  - Tachycardie sinusale 135
  - Tachyphylaxie 88
  - Tacrine 102
  - Tacrolimus **296**
  - Talinolol 95
  - Talc 16
  - Tawara (réseau) 135
  - Tazobactam 268
  - Teinture 4
  - Témazépam** 227
    - action somnifère 220
  - Téniposide 294
  - Tensio-actifs (désinfectants) 286
  - Tératogénicité 6, 74, 292
  - Térazosine 90
  - Terbutaline 84
    - et allergie 320
  - Terfénadine 114
  - Tertatolol** 95
  - Testostérone 250, 251
    - undécanoate 34
  - Tête polaire 20
  - Tétracaine 206
  - Tétracyclines 265, 274, 276
    - et grossesse 74
  - Tétraéthylammonium 108
  - Tétrahydrocannabinol 238

- Tétrahydrofolique (acide) 138,294  
 - inhibiteurs de synthèse 271  
 - structure 250, 270  
 Tétryzoline 84, 90  
 - et allergie 320  
 Thalamus 193  
 Thalidomide 74  
 Thallium 294, 300  
 Thé 176, 320  
 Théine 176, 320  
 Théophylline 118,126,222, 320  
 Thermorégulation 200  
 Thiamazol 245  
 Thiazides 160  
 - et hypertension **306**  
 Thiocyanate 300  
 Thiopental 218  
 Thiothepa 294  
 Thiourée 244  
 Thioxanthène 236  
 Thrombine 143, 146  
 Thrombocytes 142  
 - inhibiteurs de l'agrégation 148  
 Thrombocytopénie et médicaments 72  
 Thrombokinas tissulaire 142  
 Thrombopénie et cytostatiques 292  
 Thrombose 142  
 Thromboxane  $A_2$  148  
 Thymériques 228  
 Thymidine 282  
 Thymidine kinase 282,283  
 Thymine 282  
 Thymol 287  
 Thymoleptique 228  
 Thyroglobuline 244  
 Thyrostatique 244  
 Thyrothricine 244  
 Thyroxine 242, 243  
*Thyroxine binding globulin, TBG* **30**  
 Tiagabine 188  
 Ticarcilline 268  
 Ticlopidine 148  
*Tight junction* 22  
 Timolol 94  
 Tinidazole 272  
 Tinzaparine 146  
 Titane (oxyde) **16**  
 Tobramycine 275,276  
 Tocaïne 136  
 Tocolyse 84, 126  
 Tolbutamide 260, 261  
 Tolérance 210  
 Tolonium (chlorure de) 300  
 Toluidine 35  
 Topoisomérase n 272, 294  
 Tout ou rien (principe du) et effets des médicaments 52  
 Toux 318  
 Toxicité 6  
 Toxicologie 6  
 Toxine  
 - botulinique 180  
 - tétanique 180  
*tPA (tissue plasminogen activator)* **146**  
 Traduction 274  
 Traitement palliatif 292  
 Tramadol 208  
 Trandolapril 124  
 Tranexamique (acide) 146, 147  
 Transcobalamine 138  
 Transcortine 30  
 Transcriptase inverse 282,284  
 Transcription 272  
 Transferrine 30, 140  
 Transmetteurs (seconds messagers) 20,66  
 Transmission **neuromusculaire** **180**  
 Transpeptidase **266, 268**  
 Transport  
 - énantiosélectivité 62  
 - à travers les membranes 26  
 - mucociliaire 14  
 - - et fumée du tabac 112  
 - protéine de 20  
 - systèmes de et rein 40  
 - vésiculaire 26  
 Tranylcypromine 88,230  
 Trématodes 288  
 TRH 240, 242  
 Triamcinolone 246, 247  
 Triamterène 162  
 Triazolam 227  
 - action somnifère 220, 222  
 - structure 221  
 Trichinella spiralis 288  
 Trichlorméthiazide 160  
 Trichomonas vaginalis 272  
 Triflupromazine 234  
 - structure 237  
 Trifluridine 283  
 Triglycérides 152  
 Triiodothyronine ( $T_3$ ) 242,243  
 Trimétaphan 98,108  
 Triméthoprim 265, 270  
 Triptoreline 240  
 Tropicamide 104

Tropisétron 116,324  
 TSH 240, 242  
 Tuberculose et traitement 278  
 d-Tubocurarine 98, 182  
 Tubule  
 - distal 158  
 - transverse 128  
 Tyrosine 82, 97, 242  
 Tyrosine kinase 64  
 Tyrothricine 244, 264

## U

Ulcère gastrique (traitement) 164,166  
 Uracile 281  
 Uricosurique 310  
 Urine primitive 158  
 Urique (acide) **160,310**  
 Urokinase 146  
 Ursodésoxycholique (acide) 178  
 Urticaire 72  
 Utérus, action des prostaglandines 194

## V

Valproïque (acide) 188,189  
 Vancomycine 265, 268  
 Van der Waals (liaisons) 58  
 Vanylmandélique (acide) 82  
 Varicosité 82  
 Vasculitis 72  
 Vaseline 16  
 Vasoconstricteur et anesthésie locale 204  
 Vasodilatateurs 118  
 Vasopressine 162, 163  
 - et anesthésie locale 206  
 Vécuronium 182  
 Veine porte et hypophyse 240  
 Vérapamil 122  
 - et angine de poitrine 304  
 - anti-arythmique 134,**136**  
 - et hypertension **306**  
 Vers  
 - plats 288  
 - ronds 288  
*Very low density lipoproteins*, VLDL 152  
 Vésicule biliaire 32  
 Vidarabine 282, 283  
 Vigabatrine 188

Vinblastine 292  
 Vinca rosea 292  
 Vincristine 292  
 Viomycine 278  
 Virus (lutte contre) 282  
 Virustatiques 282,318  
 Vitamine A (acide rétinolique) et grossesse 74  
 Vitamine  
 - B<sub>1</sub>, 278  
 - B<sub>12</sub> 138, **139**  
 - - carence 138  
 - C 140  
 - D 262, 263  
 - K 144  
 - - et céphalosporines 268  
 - K<sub>1</sub> 144, 145  
 - K<sub>2</sub> 144,145  
 - K<sub>3</sub> 144, 145  
 Voie  
 - buccale 18  
 - intramusculaire **18**  
 - intraveineuse 18  
 - perlinguale 18  
 - rectale 18  
 - sous-cutanée 18  
 Volume sanguin 28  
 Vomissement (centre du) 324

## W

Warfarine 145  
 Wepfer, Johann **Jakob 3**

## X

Xanthine 310  
 - nicotinate 154  
 Xanthine oxydase 310  
 Xylométazoline 84, 90

## Z

Zidovudine/AZT 284  
 Zinc  
 - et insuline 256  
 - oxyde 16  
 Zollinger-Ellison (syndrome de) 166  
 Zolpidem 220  
 Zonula occludens 22, 24  
 Zopiclone 220

Composition : PFC-Préface, Dole

Achevé d'imprimer par  Corlet, Imprimeur, S.A.

14110 Condé-sur-Noireau (France)

° d'Éditeur : 10545 - N° d'Imprimeur : 52168 - Dépôt légal : janvier 2001

*Imprimé en U.É.*

C'était un bon.

livre,  
qui s'est laissé  
scanner sans  
bouger.

Signé:

**L'acheteur  
de l'acheteur**

(merci Flammarion)



**Sponsorisé par**  
Le Comité des livres  
Scannés 2002-2003